



TITLE:

線量分布変調による回転ガントリー陽子線照射法の開発と評価に関する研究

AUTHOR(S):

丸橋, 晃

CITATION:

丸橋, 晃. 線量分布変調による回転ガントリー陽子線照射法の開発と評価に関する研究. 2004

ISSUE DATE:

2004-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/84823>

RIGHT:

線量分布変調による回転ガントリー陽子線 照射法の開発と評価に関する研究

(課題番号：13670914)

平成13年度～平成15年度化学研究費補助金（基盤研究（C）（2））
研究成果報告書

京 都 大 学 図 書



1040945725

附 属 図 書 館

平成16年5月

研究代表者： 丸 橋 晃
(京都大学原子炉実験所 教授)

科研

2003

256

線量分布変調による回転ガントリー陽子線 照射法の開発と評価に関する研究

(課題番号：13670914)

平成13年度～平成15年度化学研究費補助金（基盤研究（C）（2））
研究成果報告書

平成16年5月

研究代表者： 丸 橋 晃
(京都大学原子炉実験所 教授)

線量分布変調による回転ガントリー陽子線 照射法の開発と評価に関する研究

目 次

はしがき	-----i
研究組織	-----iii
研究経費	-----iii
研究発表	-----iv
研究成果	-----v

は し が き

陽子線がん治療は、現状における技術レベルにおいても、局所制御率、障害発生頻度や高い生活の質の維持（HQOL）などの評価から医療的に有効であることが示され研究レベルから医業レベルに移行可能な状態にある。しかしながら、IMRT

（Intensity Modulated Radiation Therapy）を初めとするX線を利用する治療技術の進歩は、線量集中性という放射線治療術式の評価にある意味では最も重要な点において陽子線治療との差をほとんど無くしつつある。この点にプラスして現実を支配するさらに重要な因子は治療に係わる経費（治療経費として個人負担となる否かは別として）である。現状において、陽子線治療施設建設費はおおよそ70億円であり、人件費を含む施設維持に必要な年間の運営費（消却費は除く）は4-5億円と見積もられている。これを反影して、治療に係わる経費は患者さん1人当たり250-300万円（現状では、高度先進医療施設として認定された場合の陽子線照射に係わる部分のみの患者さんの個人負担額）となっている。一方、X線、電子線を利用する治療経費の基本は患者さん1人当たり約30万円（線量集中性についての特殊な技術を加味することが承認された治療の場合は約倍額）であり、保健適用されている。この差を埋め、陽子線治療の素晴らしさをそれを望む病める者全ての人々のものとし得るのか。その可能性はあるのか。これに対する答えを探索するために本研究は企画された。

陽子線治療の素晴らしさとは何か。陽子線治療とX線（電子線）を利用する治療の患者さんに対する決定的な違いは陽子線が明確な飛程（例として皮膚面から体内を進み止まるまでの距離）を持つことである。この性質に拠り、陽子線は放射線としての影響範囲を腫瘍の深さまでに限定でき、それより深い部分の正常組織にはほとんど影響しないのである。しかも、最も大きな影響を腫瘍に与えることができるという性質を合わせ持っている。すなわち、付与線量の腫瘍限定性は陽子線の基本的な性質である。一方、体内において指数関数的に減衰することがX線の基本的な性質である。入射表面近傍の線量を減少させ、深部に在る腫瘍への線量を相対的に高めようとすれば腫瘍より深いところにある正常組織への線量が増加することになる。陽子線もX線も両刃の剣であることに変わりはない。正常組織が受け取る影響量（被曝量）はX線治療に比べ陽子線治療では数倍から十倍程度の差があり、陽子線治療が少ない。それ故、陽子線治療は基本的に優しい治療法なのである。この利点も上記した経費の差を凌駕し得ないのが現状である。やるべき課題は経費削減を可能にする技術的改良・開発である。経費的な差が陽子線の素晴らしさによって補償可能な状態を実現できれば、状況は一変することになる。そのとき、X線を利用する治療と陽子線治療の有機的結合が現実なものとなり、真に患者さんの要請に応え得ることが可能になる。

陽子ビームを用いることによりがん周囲の正常組織の破壊領域を極端にまで狭小化し、がん組織を特異的に破壊することが原理的に可能である。専用の加速器と回転ガントリー照射装置を備えた陽子線治療研究施設が建設されたいま、陽子ビームの能力を最大限に効果的かつ簡便に引きだすことの技術開発が第一義的課題である。このため、

- 1) 安価でかつ少ないパーツで優れた線量分布を与える照射装置・器具の開発
- 2) 照射方向の選択性が高いという回転ガントリー照射装置の特徴を生かした照射技術開発（本研究課題題名の由来）
- 3) 陽子線が体内に描く二次元・三次元線量分布を得る測定装置と分布変換ソフトウェアの利用による治療計画法の開発
- 4) 陽子線の照射効果を判定するための基準的生物実験の検討を一連のものとして提案することを課題とする。

研究組織

研究代表者 : 丸 橋 晃 (京都大学原子炉実験所 教授)

研究分担者 : 塩 山 善 之 (九州大学大学院医学系研究科 助手)

: 納 富 昭 弘 (独立行政法人 産業技術総合研究所
量子放射科 研究員)

: 櫻 井 良 憲 (京都大学原子炉実験所 助手)

研究経費

交付決定額 (配分額)

(金額単位: 千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成13年度	1,100	0	1,100
平成14年度	1,300	0	1,300
平成15年度	1,000	0	1,000
総 計	3,400	0	3,400

研究発表

(1) 学術雑誌等

- 1 野口実穂、丸橋 晃：標的領域に付与される陽子線の線量分布の最適化に関する研究、医学物理、22(sup. 2)、75-76、2002
- 2 A. Maruhashi, A. Nohtomi, M. Satoh and T. Terunuma : Experimental in vitro proton RBE (relative to ^{137}Cs gamma-ray) at PMRC、Abstracts of the XXXV PTCOG Meeting 9, 2001
- 3 安岡 聖、高田義久、丸橋 晃、榮 武二、納富昭弘：陽子線線量分布測定における検出器依存性、医学物理、21(sup. 2)、131-132、2001
- 4 高田義久、丸橋 晃、榮 武二、安岡 聖、納富昭弘：新陽子線治療施設のコミッショニング(1)、医学物理、21(sup. 2)、144-145、2001
- 5 丸橋 晃：荷電粒子線治療の現状と今後の課題、日本原子力学会放射線工学部会第8回夏季セミナー講演抄録集 1-4、2001

(2) 口頭発表

- 2 A. Maruhashi, A. Nohtomi, K. Sakurai and M. Satoh : Development of an Energy Filter to Spread-out Bragg-peak for the Proton Therapy、XIII ICMP、2003/8/25

研究成果

目 次

序 章	1
第 I 章 照射野形成システムの開発	2
第 II 章 照射方向の選択性が高い回転ガントリー照射装置の特徴に 基づく照射技術の開発	6
第 III 章 陽子線線量分布測定装置と分布変換ソフトウェアを 利用する治療計画法の開発	8
第 IV 章 陽子線の基準的照射効果判定法の検討	10
終 章	11
図	z-1 ~ z-22

序 章

人は化学薬剤、外科的切除、免疫剤、遺伝子導入などあらゆる可能な手段を武器としてがんとの困難な戦いに全智をかたむけてきた。この結果、神経膠芽腫、膵臓がんや1部の肺がんなどの難治性がんを除き、がんは決して治らない対象ではないものとするに至っている。”不治の病ではない”という認識はがん診断に尻込みする意識を解消させるという相乗的作用をも産み出している。早期発見で苦しまずに治し、その後も質をおとすことなく生活できる可能性が大きくなりつつある。このような状況の中であって、放射線治療もここ約15年大きく変貌をとげつつある。ここに大きな役割を果たしているのが陽子線の治療への導入である。我が国において加速器を陽子線治療に専用的に使用する施設は、国立がんセンター東病院、筑波大学陽子線医学利用研究センター、兵庫県立粒子線医療センター及び静岡県立静岡がんセンターであり、さらに部分的利用施設として若狭湾エネルギー研究センターがある。

本研究は現在高度先進医療の段階にある陽子線治療を保健適用の段階にすすめるための照射野形成系に係わる技術的改良をいかにすすめるかの基礎的指針を構想することを大局的には目標とするものである。高度先進医療としての陽子線治療費は全額患者負担であり、その額は250-300万円である。一方、X線照射に関する最も先進的な技術を駆使して腫瘍への線量集中と正常組織線量の分散を実現し保健適用を受ける定位放射線治療の費用は約63万円（患者負担はこの3割）である。がんの治療に250-300万円が高いかどうかの判断は難しいが、誰でもが受けられる金額であることは確かであろう。X線との落差を埋めることも含めてこの状態を打破できない限り多くの国民が（平等に）利益を享受することは難しくこの点からも保健適用段階の行程は見えて来ない。このための第1歩が大形で重く複雑で高価な現在の照射野形成系を、少ない構成要素、小型、安価、安全、取扱い簡便等を視点に見直し改良を行うことである。当然のことながら、この取り組みをすすめる上に現状で達成されている線量付与の精度、腫瘍への線量集中性からくる腫瘍制御率や余病（障害）発生率は最低限担保されることが前提である。また、X線には課題として取り上げにくい正常組織への全付与線量を低減するしては重要である。

以上の視点にたって、照射野形成系構成装置、照射方法、照射器具形状最適化計画及び陽子線の生物学的効果評価法に区分して研究成果を報告する。

第I章 照射野形成システムの開発

陽子線はX線と根本的に異なる性質を持つ。図-1に示したごとく、陽子線は入射近傍では低く、深度と共に増加し一定の深さにおいてピーク（ブラッグピーク）を形成した後急激に減少し0となるような深部線量分布を与える。そのピーク深度は入射エネルギーによって厳密に決まる（エネルギーを制御することによってピーク深度を任意に変化させることができる）。特に決定的に重要な点は、ある深度以上の組織には全く照射が行われないということである。この性質は正常組織への全照射線量をX線に比較して十分小さなものにできることを示している。患者さんに優しい治療法であることの証明である。この特質を最大限に発揮させることができる条件の確立がこの研究の対象である。

加速器からはペンシル状でエネルギーの揃った陽子ビームが送られてくる。照射野形成装置は腫瘍全体を一様な線量で照射することを目的としてこのビームを調整するものである。このシステムを構成する装置類現状を見直し、序章に述べた視点から必要な改良、開発を行うことである。

I-1 現状

ビーム調整装置の主なものは、

- 1 ビーム軸上から見た腫瘍形状全体に一様な線量率の陽子線を照射するためペンシル状の細いビームを広げる機能を持つ装置（ビーム強度平坦化装置）：二重リング二重散乱体装置、ワブラー装置
- 2 狭いブラッグピークを腫瘍のビーム軸に沿った幅（腫瘍厚）にまで拡大する装置（ブラッグピーク拡大装置）：リッジフィルター（棒状）
- 3 付加装置として組み込まれる必要線束外の陽子ビームを遮蔽する装置：リングコリメータ、粗コリメータ、患者コリメータ

である。他に腫瘍深度に照射領域を一致させるための器具（エネルギー補償フィルター：ボラス）があるがこの項については第3章で述べる。

現状で使用されている典型的な照射野形成装置を図-2に示す。

ビーム強度平坦化装置としては第一散乱体と第二散乱体で構成される二重リング二重散乱体装置もしくは薄い散乱体でガウス分布状に多少広げられたビームを

直行する2対の電磁石で回転させる方法のワブラー装置が使用されている。これらの大きさはいずれも60cmx60cm程度の断面積と50cm程度の長さの空間を必要とする。前者は第二散乱体の中心軸の設定に高い精度が要求される。後者は電磁石を利用するため重い。ビームは50Hz程度で回転しているため特に腹部臓器の呼吸移動が大きい組織の照射の場合には線量の確認の困難性が存在する。

ブラッグピーク拡大装置としては棒状リッジフィルター（バーリッジ）が基本的に使用されている。これを図-3に示す。図-3(a)に示すバーリッジの底面は15mm幅で150mm程度である。各段の幅の工作には高い精度が必要であり、1mmに満たない幅先端の製作は大変な労力を要している。1種類のフィルターはこのバーを10-15本程度並べたものである。1種類の制作費は数十万円と高価である。バーの高さの異なるものが15種類程度必要である。これらが図-2に示す直径約1m程度のターンテーブル上に配置されている。横幅が1.5mを超えるような照射野形成装置全体の大きさを決めている最も大きな要素である。

陽子ビームの腫瘍照射に寄与しない（有害な）部分を除去する装置がコリメータであり、一般にリングコリメータ、粗コリメータ、患者コリメータの3種類で構成されている（図-8(a)、(b)参照）。陽子を除外する位置は可能な限り上流であることが望まれる。リングコリメータと粗コリメータは孔径が可変であることが望ましいがリングコリメータは1種類固定が一般的である（経費低減のため）。粗コリメータは多葉（マルチリーフ）コリメータか複数のリングコリメータ組（交換使用）である。マルチリーフコリメータにはリーフ幅が5mm程度のものと20mm程度のものの2種類ある。特に前者は高価であることと共に最小で直径が70-80cmあり重量も大きい。これを患者コリメータとして共用するもくろみもあるが、照射台との干渉による照射方向の選択範囲（回転ガントリーの回転角度）に大きな制約を与えるものとなっている。また、最終コリメータと照射点（癌部位）との距離は陽子線の散乱による体内での半影的領域の広がりとなるので大きなコリメータの使用は適切でない。患者コリメータは真鍮製ブロックからコリメータ孔形をワイヤーカッターで切り抜く方法か真鍮製リーフを手動で組み換え製作する方法が採られている。後者は再利用が可能である（要残留放射能の強度点検）。患者コリメータを設置する位置は患者体表から10cm程度の距離が適当である。

I-2 研究結果と提案

陽子ビーム平坦化とブラッグピーク拡大のビーム強度変調に関わる装置、と遮蔽体の2課題に分けて述べる。

I-2-1 ビーム強度変調に関わる装置

ペンシル状陽子ビームを広げ広面積にフルエンスの平坦化を計る装置と単一エネルギーを連続化することによりブラッグピークの拡大を計る装置は現状においては別々の装置として考えられている。しかしながら私達がすすめた研究でこれらを1つの装置として構成する検討が行われ実現の可能性が明らかにされた。これは極めて簡便な装置であり、工作的にも容易で小さく安価なものであった。この装置により、現状で形成されている照射野内の線量分布の精度維持の可能を明らかにすることが本課題の目的である。

陽子線の平坦化とブラッグピーク拡大を兼用するエネルギーフィルターを図-4 (Fig. 4) に示す。このフィルターは中心の階段状円錐柱とそれを囲む階段状のリングで構成される。階段構造はバーリッジと同じ役割 (単一エネルギーの連続エネルギー化) を果たすことが期待される。円錐柱とリングの構成はそれぞれで生じる陽子線の散乱による広がり の重畳を利用しフルエンスの平坦化の役割をはたすことが期待される。図-4に示したリングの直径は40mmである。この外輪山付火山形状のエネルギーフィルター (カルデラ火山型フィルターと命名) を用いて形成される線量分布についてのシミュレーション用の幾何学的配置を図-5 (Fig. 5) に示す。ビーム輸送システム (真空系) から射出し、焦点を通過した陽子ビームはガウス分布状に広がる。このガウス分布の 1σ がカルデラ型フィルターの半径の相当する位置 (このシミュレーションにおいては焦点から約50cm) にフィルターを配置すると仮定した。これを通過した陽子ビームがフィルター下流200cmに作る線量分布を評価した。この結果を図-6 (Fig. 7) と図-6 (Fig. 7) に示した。図-6にはフルエンスの平坦化の結果が示されている。中心の円錐柱からの分布は中心のガウス分布として示され、リングからのものはガウス状分布を連結した分布となる。これら両者の和がトータルの線量分布として示されている。この分布において約20cmの幅で良好な平坦度がえられることが示された。図-7には5cmに拡大されたブラッグピーク内の線量の均一性が明示されている。

図-6(Fig. 7)と図-6(Fig. 7)に示された結果から、カルデラ火山型フィルターにより良好な線量分布の形成が可能であることが示唆された。このフィルターの大きさは高々直径5cm程度であり、50cm正平方程度の空間があれば50種類程度のSOBP幅の線量分布を提供可能となる。このことは治療の最大深度に依存するSOBP幅内の平坦性の問題にも簡便に対応できることを意味する。このシステムを実用化するための経費は現状の数分の一から十分の一程度と見込まれる。

I-2-1 遮蔽体 (コリメータ)

現状で使用されているリングコリメータと粗コリメータを図-8の(a)と(b)にそれぞれ示す。リングコリメータは一般的にリッジフィルターの上流に配置され、その孔径は10cm程度である。経費的な理由もあり1種類のみであるが照射野の大きさによっては孔径は可変であることが望まれる。粗コリメータでリング型の場合には孔径が10cm、15cm及び20cm程度の3種類が用意されている。これ以上でも重量的に交換取り付け作業が簡便ではないことから利用できない可能性がある。

可変でコンパクトなコリメータの提案が可能になった。その形状の一部のみを概観図として図-8(c)に示す。円形遮蔽体と三角柱の組によって構成され、孔径は0-円形遮蔽体内径の大きさが可変である。本装置に関しては特許申請の考慮から詳しい説明は省く。

第 II 章 照射方向の選択性が高い回転ガントリー照射装置の特徴に基づく照射技術の開発

SOBP幅の選択は通常腫瘍の最大厚に合わせて選択される。この条件での照射を1門照射で行った場合、図-9に例示した線量分布となる。ビーム軸の沿った方向の100%線量（腫瘍への計画線量）幅は選択されたSOBP幅（治療計画結果として強制的に指示される）となる。結果として、SOBP幅（腫瘍の最大厚）より薄い腫瘍部では100%線量域が腫瘍から正常組織への「はみ出し」が生じることになる。この「はみ出し」を無くする照射方法の研究が精力的に行われている。スポットスキニング法やマルチリーフコリメータとレンジシフターの組み合わせ法などである。これらの装置の導入は装置としての大掛かり性は別としても、線量の確認の困難さと複雑化が汎用性への指向とは相容れないものである。

対向2門照射の和の線量分布の検討から、SOBP幅を腫瘍の最大厚に一致させるのではなく約4割とすることで極めて容易に「はみ出し」を生じない照射が可能であることが明らかになった。この研究結果をまとめる。図-10に腫瘍の最大厚が50mmである場合にSOBP幅として50mmと20mmを選択した場合の深部線量分布を示す。入試部（体表面）から浅い領域（プラトー部）においては20mmSOBP幅の方が10%程度線量は低い。対向2門においての全ての場合に、両者の線量分布のSOBPの最深部と腫瘍の最新部が一致するように照射する（図-11参照）。これら対向2門照射の和の線量分布を図-12に示した。この結果、20mmSOBP幅の方が正常組織への付与線量を少なくすることができることが判明した。同時に図-13及び図-14に示した（この場合、腫瘍の最大厚が40mmで40mmSOBP幅と18mmSOBP幅）二次元線量分布から、40mmSOBP幅使用では（2門照射なので）50%の線量の「はみ出し」があるが、18mmSOBP幅では「はみ出し」が消え、良好な原体（コンフォーマル）的照射の可能性が示唆された。ただし、図-14にはこの新しい照射方法においてはホットスポットが生じることが示されている。図-15に示したように、ホットスポット部分の線量増は約15%までである。このホットスポットを消す方法も明らかにされた。この方法は平坦なビームを用いるのではなく、辺縁において線量が15%程度まで減少的に変化するビームを用いることである（まさにX線という強度

変調であり、陽子線においてはこのようなことが極めて簡単に実現される)。このようなビームの形成は全体が平坦なビームを形成することよりずっと簡単であり、全く問題はない。さらに腫瘍が複雑な形状の場合にも新しい照射法の延長線上に原体照射実現の方向性が明らかにされた。この結果を図-16に示す。SOBP幅を減少することに加えてSOBP幅内の線量分布を不均一にすることによってより良好な線量分布を達成できることが判明した。

以上から、(天からの揭示であるかごとくに変更の対象となっていなかった)

「SOBP幅は腫瘍の最大厚に等しい」という従来の照射法をちょっと代えるだけで極めて良好な照射が実現可能であることを明らかにした。SOBP幅の問題とは無関係に、陽子線治療においては対向2門照射(の組み合わせ)が基本的照射法として採用されるべきである。これは、例えば肺野のような組織の不均質な領域においても照射の危険性を最小限に抑える可能性を原理的にもつ照射法である(X線とは根本的に異なる)。照射方向の選択がすぐれた照射設備においては、提起した照射法の選択は簡単である。複雑化は決して高度化ではない。

第 III 章 陽子線線量分布測定装置と分布変換ソフトプログラムを利用する治療計画法の開発

線状（広がりを持たない）ビームとして入射した陽子線は体内において散乱を受け深度が増すに従いガウス分布的に広がり、その 1σ は 20cm 透過で 5mm 程度となる。すなわち、腫瘍形状が急峻に深度変化する場合（特に狭い領域で）、陽子線の線量は計画線量に比べてかなり低くなる可能性がある。図-17に5mm直径のビームを入射させた場合の水中における広がり と 線量分布を示す。このような線量分布の問題は治療計画の場で改善されることが基本である。しかしながら、計算が理想的であっても導かれる結果が最適な照射を与えるか否かは患者毎に判断されなければならない。このような対話的に遂行されるべき部分を治療計画課程は保持されなければならない。その評価に照射条件下において実測されたファントム内線量分布が使用されるべきである。陽子線治療において最も注意と努力を必要とする課題である。

現状において、照射条件下での分布測定は水中内の微小線量計をライン状に操作して行われている。この事例を図-18に示す。この測定には1時間を超える場合が少なくなく、かつ測定システムは高価であり、重く大きい。この測定システムを簡便するためスクリーン+CCDカメラ撮像システムを評価した。図-19に示す。スクリーンにはX線増感紙を用い、その特性を評価した。この結果、深部線量分布測定にはスクリーンをビーム軸に対して最低10度程度傾ける（図-19A. 中の θ の値）が必要であることが判明した。これは、深度が20cmまで測定する場合にボラス形状が1方向に4cm程度の一様性をもたなければならないことを示している。現実には図-19B. に示したビームに垂直にスクリーンをセットする測定がより適当であることを意味する。スクリーン+CCDカメラ撮像システムにより測定された結果を図-20に示した。使用したボラスの形状は表示してある断面に垂直方向は一様である。図-20(A)の(a)の位置（深度）はボラスの中心の台形部分に相当するファントム内仮想標的の深度であり、線量分布は平坦であることが望ましい。また、(b)の位置の最大は(a)の値に一致する必要がある。この点において問題があり、散乱の効果をより正確にボラス形状に反映することが求められる。ボラ

ス形状を最適化するための研究結果を示す。図-21及び図-22にボース形状を最適化するためのシミュレーション法及び対話的治療計画システムをそれぞれに示した。その遂行課題は、

- 1 ビームが直進すると仮定した条件（ブロードビーム法による計算）でボース形状を作成する
- 2 1で作成したボースを使用し、線量分布を測定する。
- 3 CT画像を基にして水等価変換画像（図-21(A)の仮想腫瘍の水中深度形状に相当する）を作成し、2の測定に合わせた断層（腫瘍を含む）像を作成する
- 4 2と3の結果を重ね合わせ比較する。

この評価結果が適である場合にはこのボースを実際に使用するが不適である場合には次の課題が加わる。

- 5 水等価変換画像に測定された分布が合うようにボース形状を各断面で修正する。この修正には図-22(B-3)に示した腫瘍組織と正常組織の重要領域のDVH評価を基とする。

特に、深い位置で狭い領域において腫瘍形状が急峻に変化しその近傍に照射線量を小さく抑えたい重要臓器がある場合、5の課題は大変重要な治療計画の一部となる。この研究により、陽子ビームの特質と限界（散乱を受け易いという）に基づいて実践的に必要な課題を明確にした。以上の課題を取り込んだ治療計画プログラムの編集が陽子線治療の高精度化と発展普及に不可欠である。

第 IV 章 陽子線の基準的照射効果判定法の検討

陽子線治療を立案する上に陽子線効果のエネルギー依存性を確定することは不可欠の課題である。この課題に関してこれまで多くの研究者により幾多の取り組みがなされてきた。その結果、多くの研究者は若干の疑念を持ちながらも、治療においてはRBEを1.0ないし1.1とし入射エネルギーが変わってもまたSOBP幅が異なる場合でも変化しないものとして取扱うことに基本的に同意している状況にある。本研究は筑波大学陽子線医学利用研究センターが新たに立ち上げられることに際して実施した陽子線の生物学的効果に関する実験の纏めである。治療効果と障害発生に直結する照射法の選択は陽子線治療の普及化に大きな影響を与える。図-23と図-24に示したように分割線量と分割回数の設定に拠り、制御率と障害発生頻度がおおむね決定される。この根拠となる陽子線の生物学的効果は当面各施設において実施されることが求められている。分割線量と分割回数は年間の治療患者数を決める上に決定的要因である。

陽子線の生物学的効果の1つの指標である細胞のコロニー形成能と分裂能力の保持に関する実験が行われた。加速エネルギーが125MeV (SOBP:30mm)と200MeV (SOBP:30mm)の陽子線 (SOBP中央での照射) と比較としての $^{137}\text{Cs}-\gamma$ と6MV-Xが照射に用いられた。陽子線についての条件を図-25と図-26に示した。4種類の放射線についての生残率曲線を図-27に示した。また、それらの解析結果と図-28～図-33示した。図-32と図-33に基づくそれらの総合評価は、

- 1 $^{137}\text{Cs}-\gamma$ と6MV-Xとを比較すると、 $^{137}\text{Cs}-\gamma$ の β は有為に大きい
- 2 200MeV (SOBP:30mm) と $^{137}\text{Cs}-\gamma$ の間には α にも β 有為な差異はない
- 3 125MeV (SOBP:30mm) と200MeV (SOBP:30mm) 及び $^{137}\text{Cs}-\gamma$ との比較では、125MeV (SOBP:30mm) の方が α で有為に大きい β についての差異は明確ではないとの結論であった。この結果から特に陽子線においても低エネルギー成分を無視できない条件ではRBEの正確な評価が必要であることが明示された。この結果から、治療における細胞殺傷効果の推定が必要であり、陽子線のスペクトルが部分的に変化することもあり可能ならば2次元的な効果分布の測定の必要性が示唆された。このための手法として照射後の分裂能の評価を試みた。この結果を図-34に示した。準備的実験の結論ではあるが、線量評価に有用と考える。

終 章

必要とする国民全てが（平等に）陽子線治療の利益を享受することができる状況を実現するために現在の照射野形成系を、少ない構成要素、小型、安価、安全、取扱い簡便等を視点に見直し改良を行うことの可能性を明らかにすることが本研究の基本的テーマであった。この目的のため、「照射野形成システムの開発」、「照射方向の選択性が高い回転ガントリー照射装置の特徴に基づく照射技術の開発」、「陽子線線量分布測定装置と分布変換ソフトウェアプログラムを利用する治療計画法の開発」及び「陽子線の基準的照射効果判定法の検討」を研究課題として掲げた。

この結果として、

「照射野形成システムの開発」については製作工程が簡単でコンパクトな「カルデラ火山型フィルター」の開発により二重リング二重散乱体法やワブラー法などによるビーム強度平坦化とバーリッジによるブラッグピーク拡大の役割を担うことができることを明らかにした。このフィルターの導入によりコンパクトで安価軽量の全く新しい照射野形成システムが組み上げられる可能性がある。

「照射方向の選択性が高い回転ガントリー照射装置の特徴に基づく照射技術の開発」についてはSOBP幅についての固定的考え方を打破することにより、従来から用いられて来た技術を特に変更すること無く線量分布形成における陽子線ビームの弱点を克服し原体（コンフォーマル）照射が可能であることを明らかにした。同時に陽子線治療においては対向2門をセットとする照射法が最も安全であることを主張する。この研究遂行過程で判明した強度変調的照射法（ビーム軸に垂直な面内においてもSOBP幅ないにおいても均一性をやめ強度に分布をもたせる方法）が原体性の高度化に大変有効であることも明らかにした。

「陽子線線量分布測定装置と分布変換ソフトウェアプログラムを利用する治療計画法の開発」については特にボラス形状の決定対話的課程を取り込むことの不可避性を明らかにした。

「陽子線の基準的照射効果判定法の検討」については陽子線治療におけるRBEの一定性の危険性を示し、治療分布を少なくとも細胞への障害効果で確認する1つの方法を提示した。

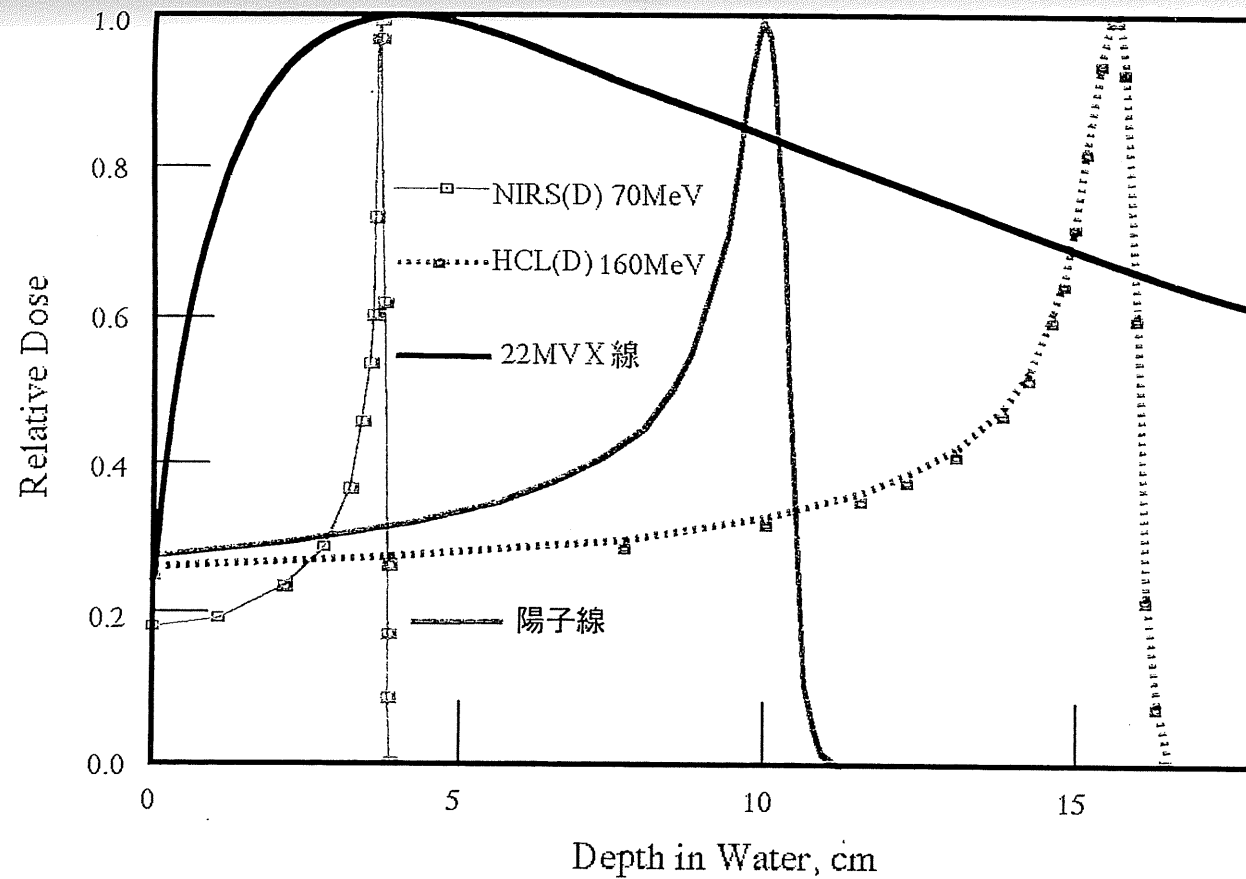


図1 陽子線の深部線量分布

陽子線の体内飛程は入射するエネルギーによりかわる。エネルギーを制御することで高精度にその位置をきめることができる。加速エネルギーが低い程停止位置の精度は高くピークの幅が小さい。実線は点線で示されるHCLの分布を表面に5cmの吸収体を置くことにより平行移動させたものである。このようにピークの深度は加速エネルギーを変化させても、表面に物体を置くことによってもかえることができる。

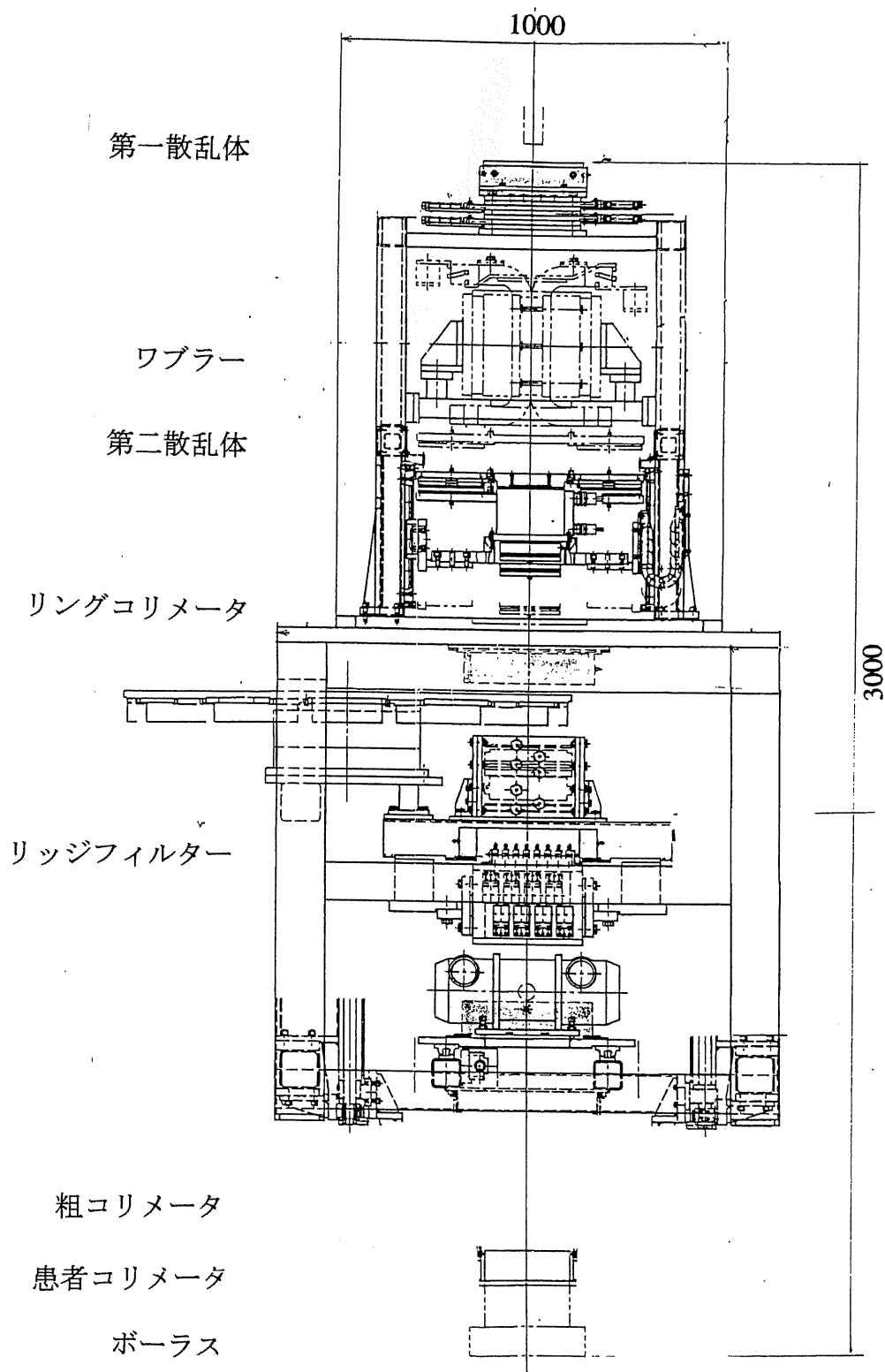


図2 陽子線用照射野形成装置

照射野形成装置の外輪郭の大きさは幅約1.8mで長さ（ビームライン出口から患者コリメータまで）約3mである。

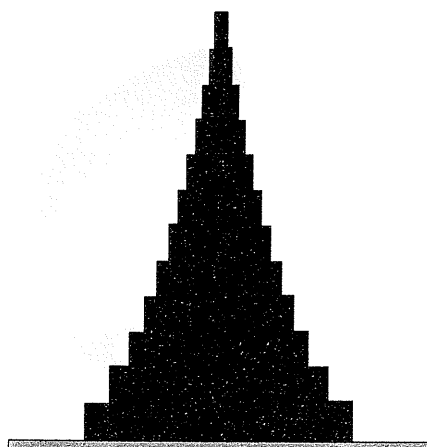


図 3 (a) 棒状型リッジフィルターの1例

それぞれの階段の高さにより吸収されるエネルギーが異なり、体内で停止する陽子線の位置が変わる。またそれぞれの段の幅（面積）によってそれぞれの高さを通過する陽子線の数が決まる。この2つの因子の組み合わせを計算することにより最適な拡大ブラッグピーク内の線量の平坦性が得られる。

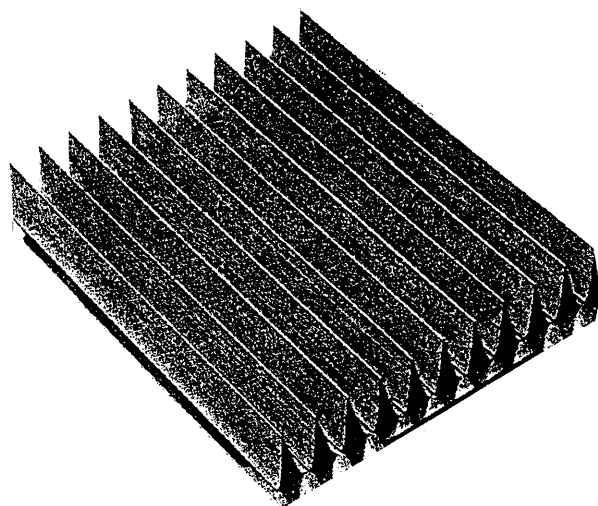


図 3 (b) 実際に使用されている棒状型リッジフィルターの1例

約10cmの正形状である。このような大きさのものが15種類程度取り付けられ（一般的に1m程度の円盤上に配置されている）、目的のSOBP幅に適合するものが選択され遠隔操作によりビーム軸上に移動する。

図 3 棒状型リッジフィルター

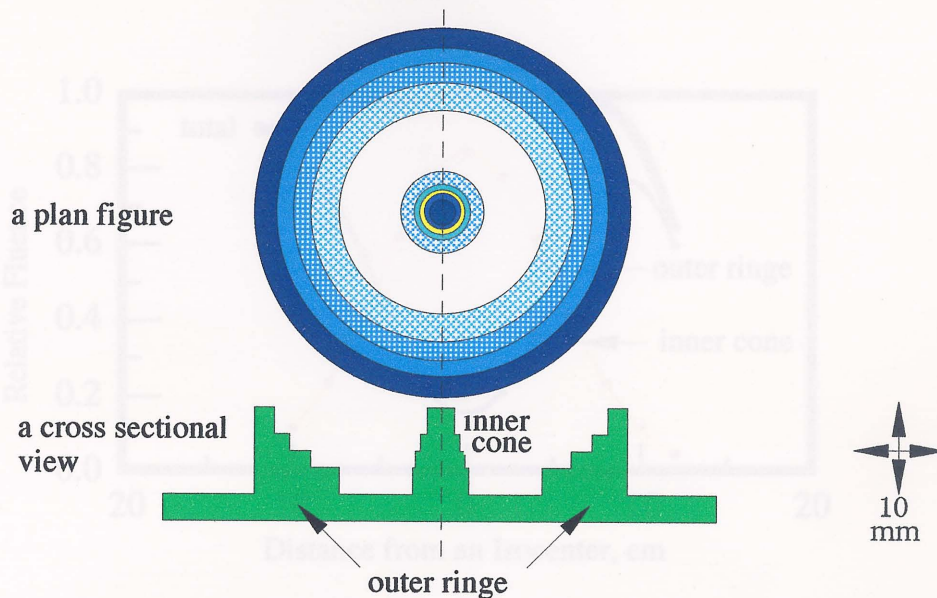


Fig.4 Example of the shape of an energy filter for spreading out Bragg-peak of a pristine proton beam (material : Pb)

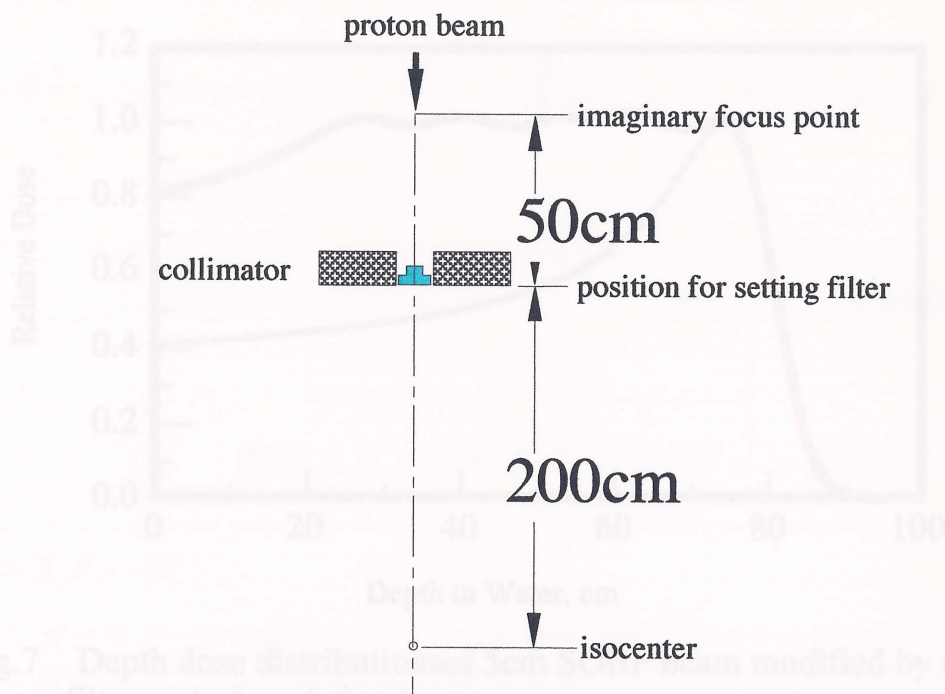


Fig. 5 Geometrical arrangement to calculate the dose distributions modified by the filter designed in this study.

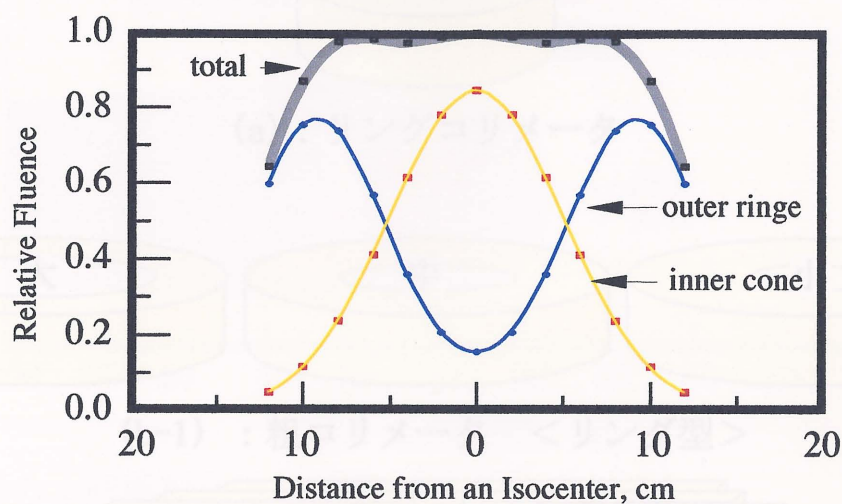


Fig.6 Fluence distributions of protons transmitting through the thickest parts of the filter, at an Isocenter

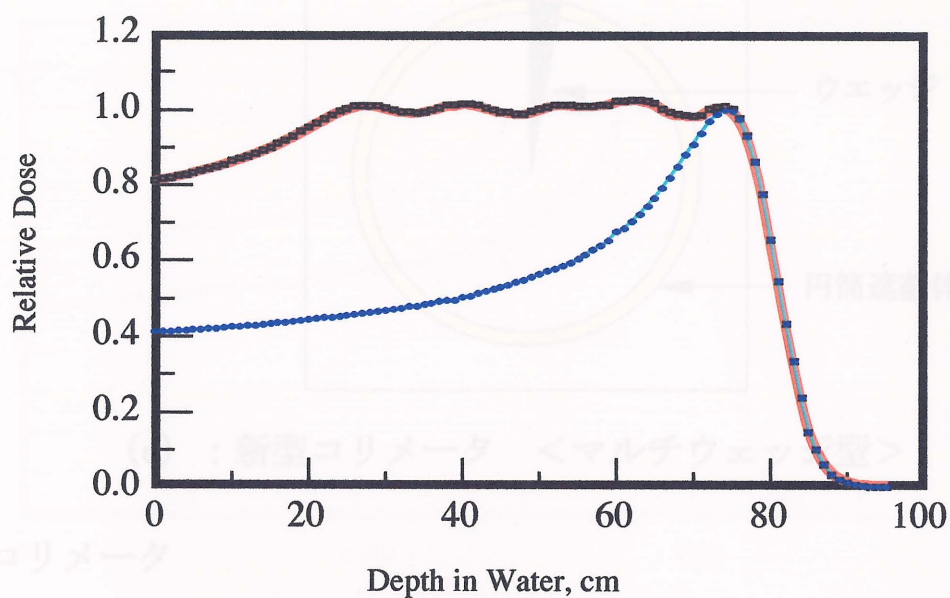
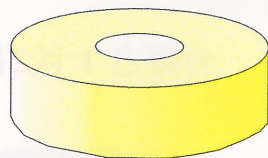
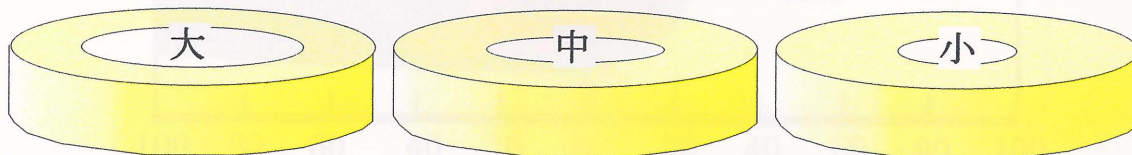


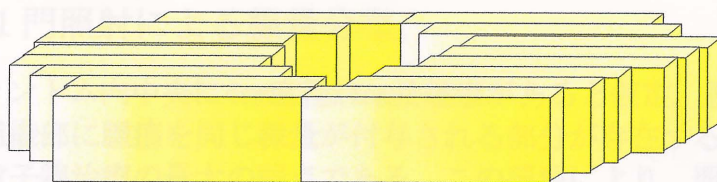
Fig.7 Depth dose distributions of 5cm SOBP beam modified by our energy filter and of a pristine beam



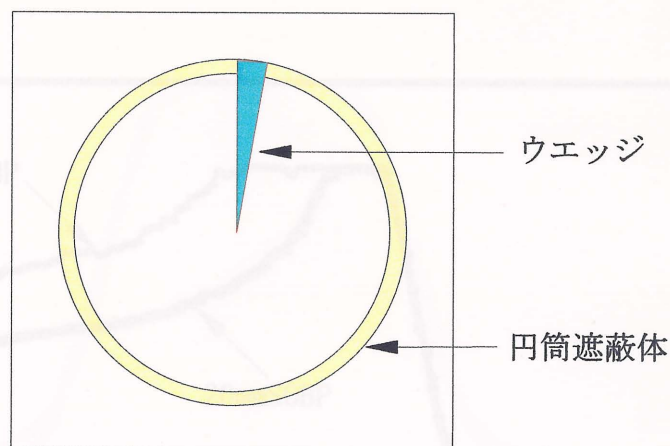
(a) : リングコリメータ



(b-1) : 粗コリメータ <リング型>



(b-2) : 粗コリメータ <マルチリーフ型>



(c) : 新型コリメータ <マルチウェッジ型>

図8 コリメータ

リングコリメータは患者さんからできるだけ離して（リッジフィルターの）上流に配置され、ビームの軸外部分をカットすることを目的とする。発生する中性子による被曝を軽減することも目的としている。口径は小さい。粗コリメータは患者さんの比較的近傍に配置され患者コリメータとともに陽子ビームのもれを防止する役割を担う。口径は小から大までの対応が必要である。

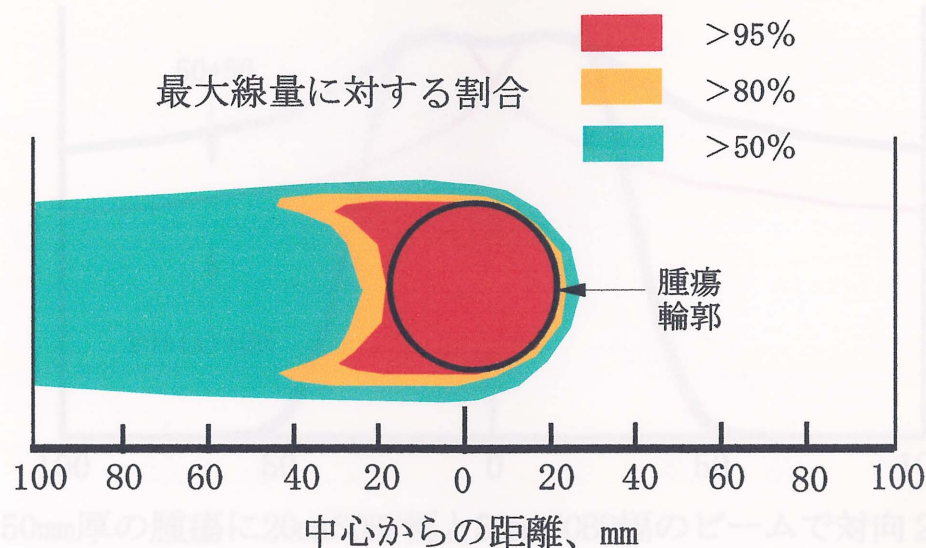


図9 通常の1門照射による線量分布。

20cm厚ファントム内中央に4cm直径x4cm長腫瘍があると仮定。腫瘍両側部辺縁近傍の浅い正常組織部に腫瘍を同じ線量が付与される部分が存在する。これが陽子線を含む重荷電粒子線治療の最大の弱点である。この現象により、照射領域の原体性（コンフォーマル性）が失われるため、この部分を消去するための研究が展開されている。スポットスキニング法の導入努力はその1つの典型である。

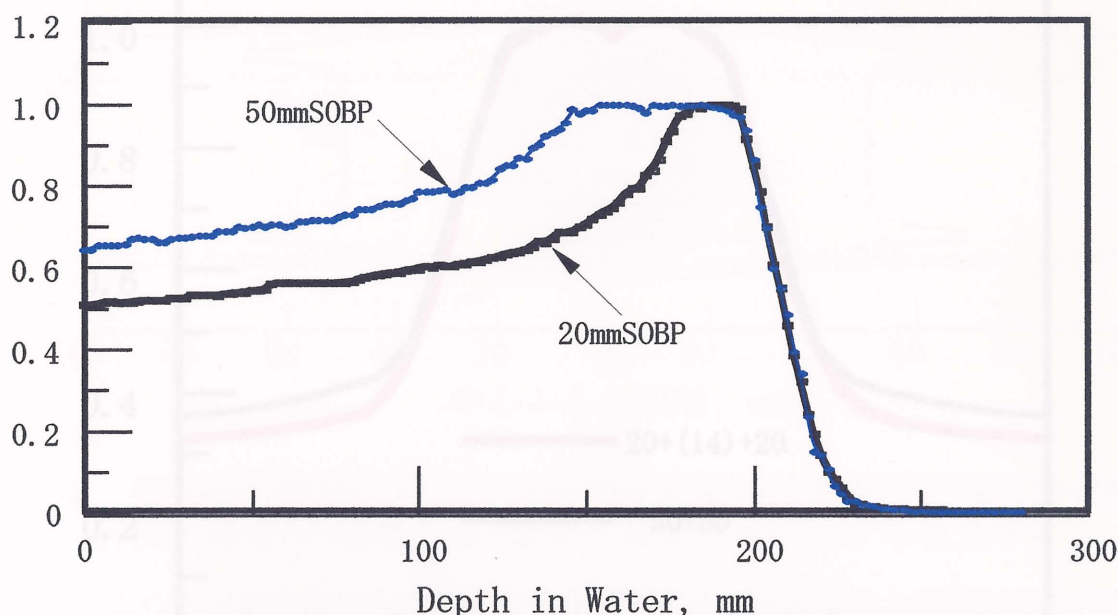


図10 200MeV陽子線のSOBPビーム深部線量分布。

静的なビーム調整によりコンフォーマル性の高い照射領域を形成することを目的として使用した深部線量分布。20mmSOBP幅と50mmSOBP幅のビームの分布。入射近傍域において後者の方が10%強線量大きい。

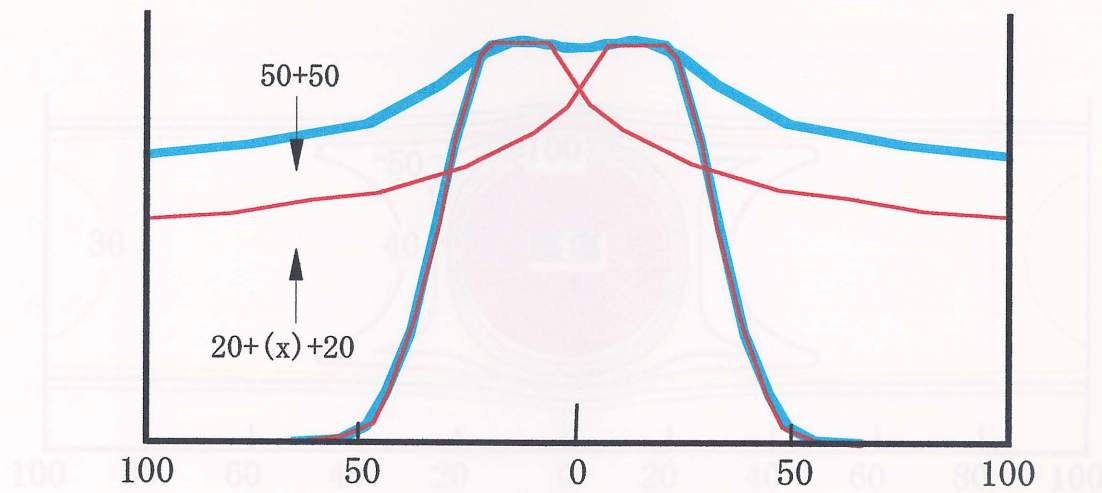


図 1 1 50mm厚の腫瘍に20mmSOBP幅と50mmSOBP幅のビームで対向2門照射する場合の照射法。

20mmSOBP幅の場合はピーク後方部（95-97%線量部のディスタールピーク）が腫瘍の最深縁となるように飛程を選択。プロキシマルピーク部間の幅を x で表示（この照射法を $20+(x)+20$ と表示）。50mmSOBP幅の場合はSOBP部を腫瘍に合わせて照射（50+50と表示）。

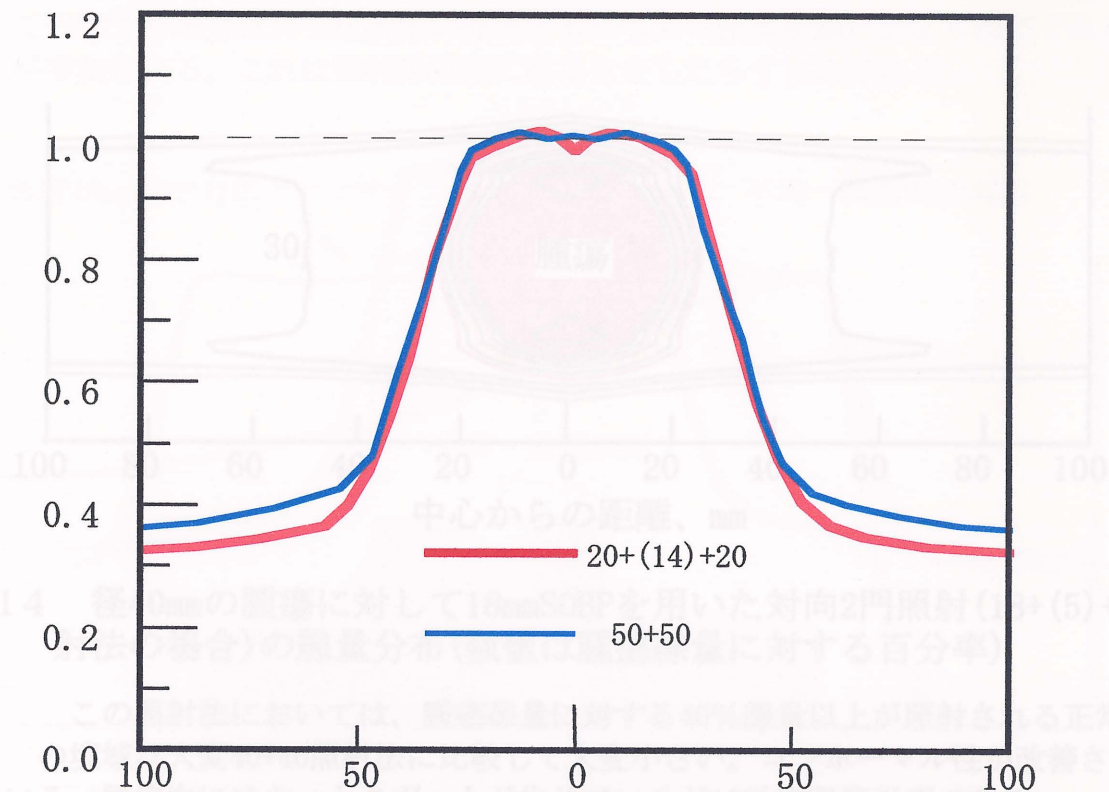


図 1 2 図 1 2 に示した照射法で形成されるビーム軸上の分布。

ビーム軸上の分布において、20mmSOBP幅を利用する $20+(14)+20$ 照射法に入射部における線量分布の改善がみられる。

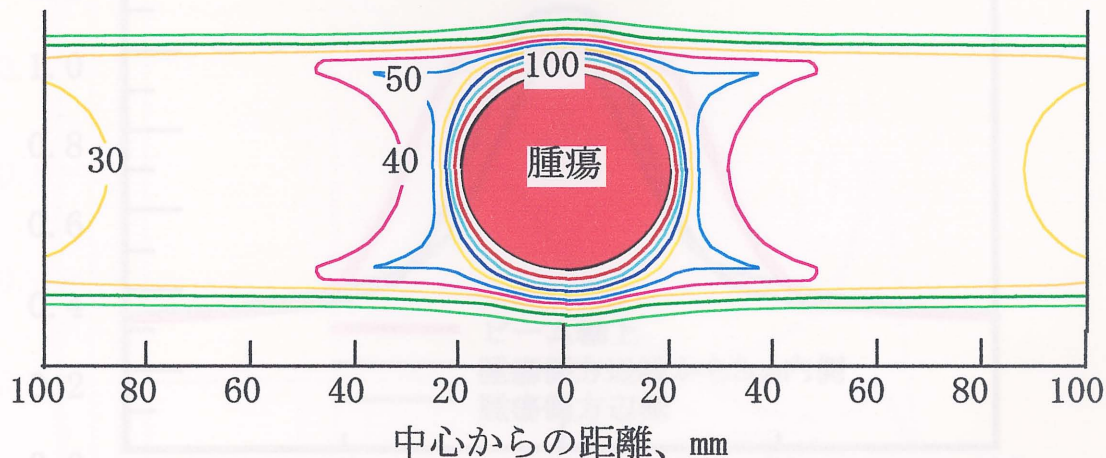


図-13 腫瘍径40mm(SOBP: 40mm)における対向2門の場合 (40+40照射法) の線量分布(数値は腫瘍線量に対する百分率)

この照射法においては、腫瘍線量に対する40%線量が正常組織の小さくない領域に照射されてる。

放射線治療においては、入射面におけるドーズの強度は一定ではなくビーム軸上の線量に対して辺縁での線量は15%程度低い分布をもつもの(強度変調)がより適当であることが推測される。これは照射野形成に容易さをもたらすものである。

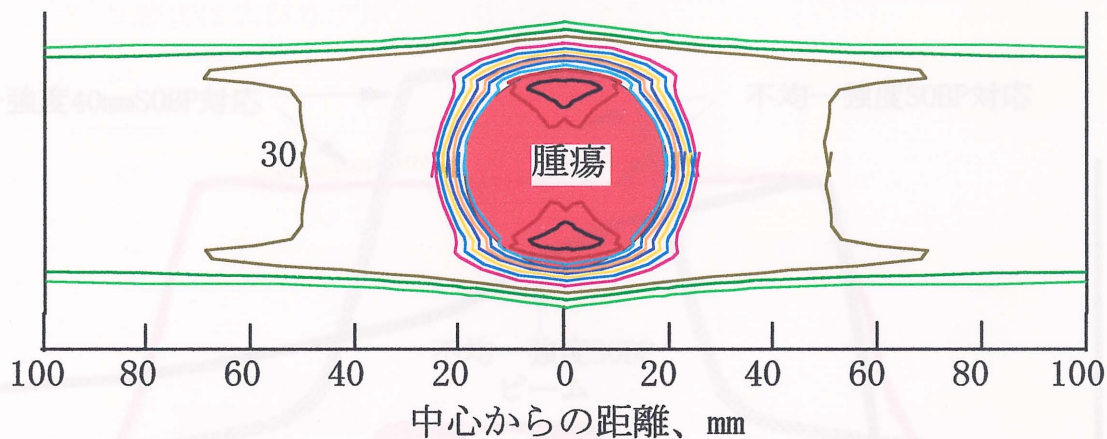


図-14 径40mmの腫瘍に対して18mmSOBPを用いた対向2門照射(18+(5)+18照射法の場合)の線量分布(数値は腫瘍線量に対する百分率)

この照射法においては、腫瘍線量に対する40%線量以上が照射される正常組織の境域は大変40+40照射法に比較して大変小さい。コンフォーマル性が改善されている。腫瘍内にはホットスポットが生じているが15%増程度以下である。

200mm身体厚の中心に腫瘍に示すように、この腫瘍に図1-4に示したビーム強度変調を加えて照射した場合、照射野を形成する強度変調により高いコンフォーマル性が得られる。

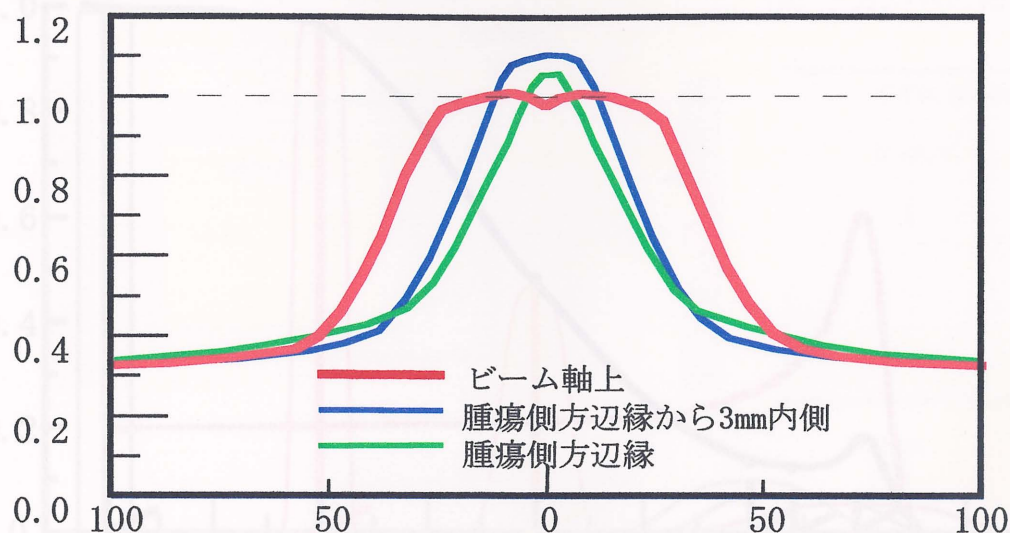


図-15 径50mmの腫瘍に対して20mmSOBP使用(20+(12)+20照射法)の場合腫瘍内の位置に依存し変化する線量分布(200mmの身体厚仮定)

図14に示されたホットスポットの形成を示す。この照射法においては、ホットスポットの線量増加は15%程度以下であることを示す。この結果から、この照射法においては入射面におけるビームの強度は一樣ではなくビーム軸上の線量に対して辺縁での線量は15%程度低い分布をもつもの(強度変調)がより適切であることが推測される。これは照射野形成に容易さをもたらすものである。

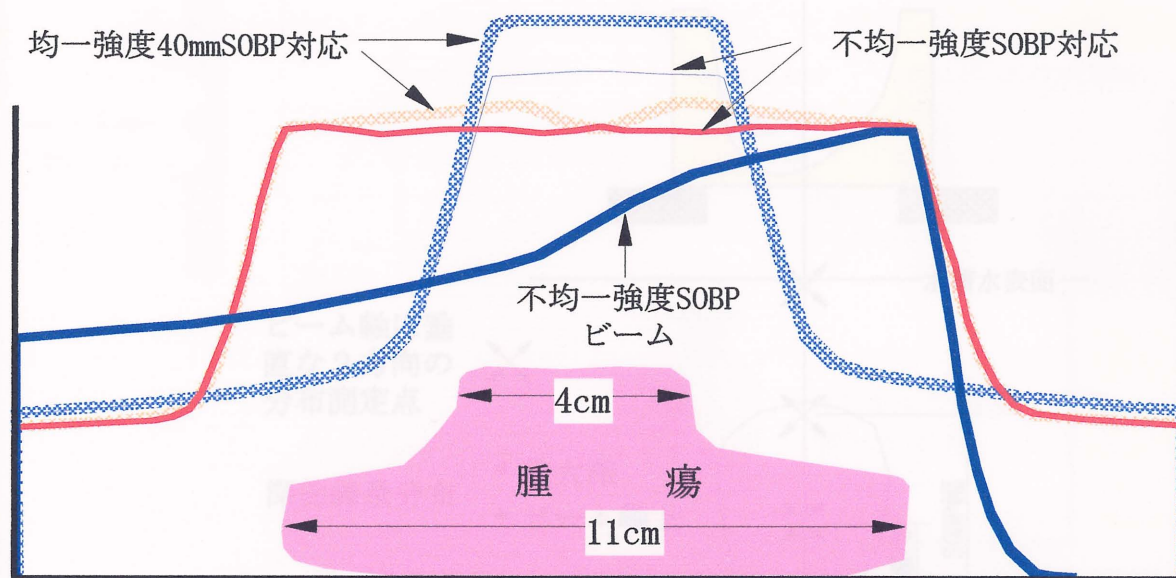


図-16 不規則形状の腫瘍に対するコンフォーマル性を高める照射法

200mm身体厚の中心に図内に示す不規則形状の腫瘍がある。この腫瘍に図14に示したビーム強度変調に加味して図内に示した不均一強度SOBPを使用する強度変調により高いコンフォーマル性の実現可能である。

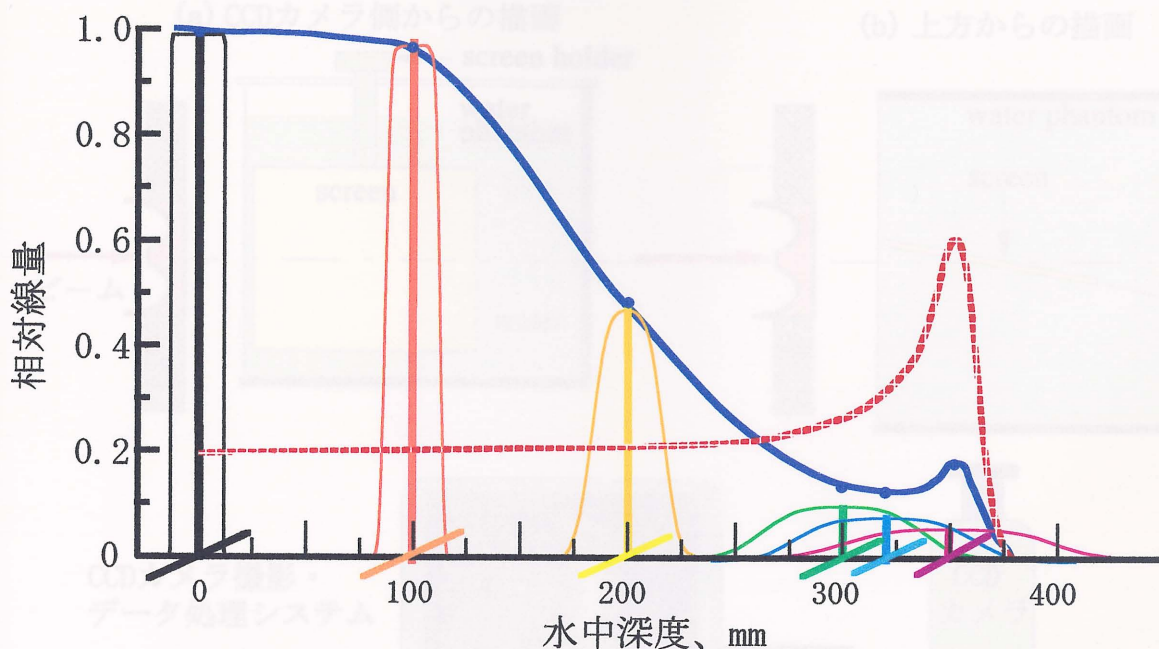


図-1 7 5mm直径のビームを水槽に入射した場合の250MeV陽子の深部線量分布(———)

各深度における分布はビーム軸に垂直な面内における相対的フルエンスを示す。深部線量分布に示される相対線量はこのフルエンス値にその深度(残飛程)における平均阻止能を乗じて得られる。深くなるに従い散乱により線束は広がりフルエンスは減少する。

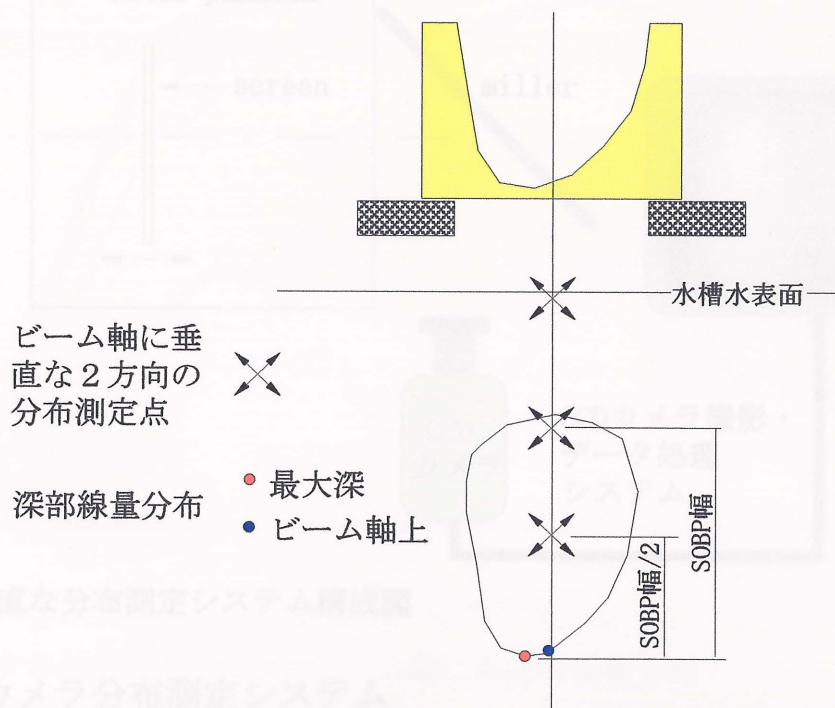
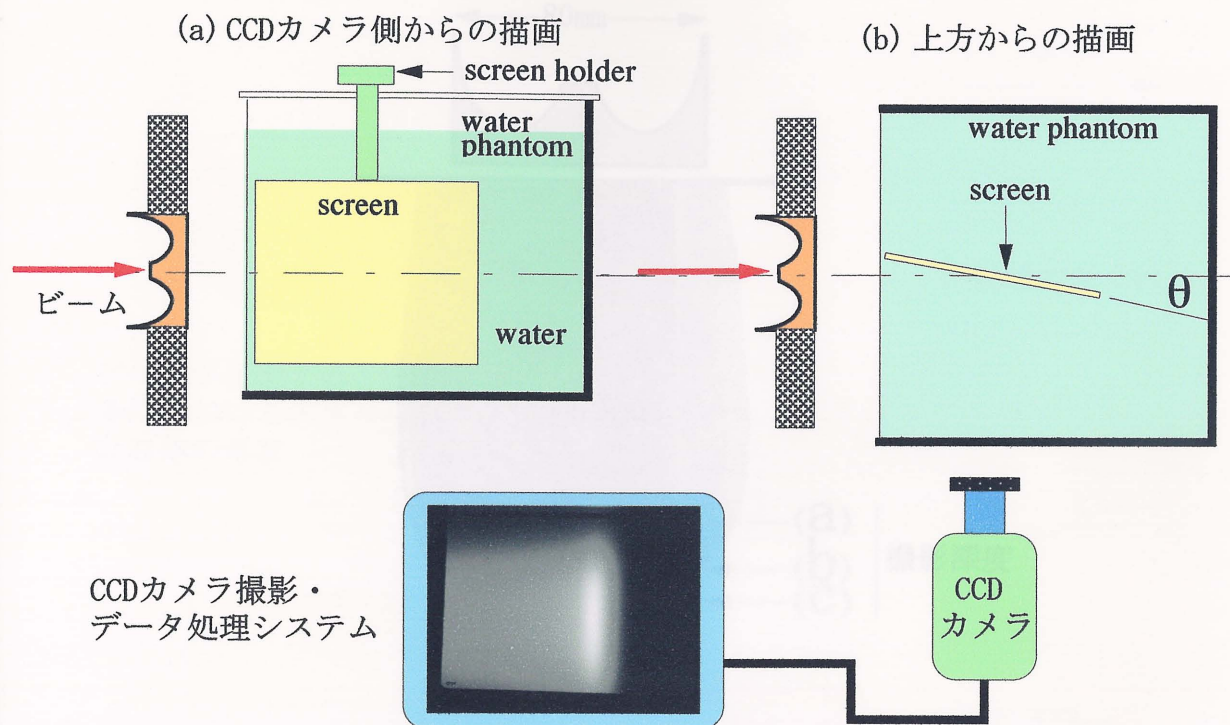
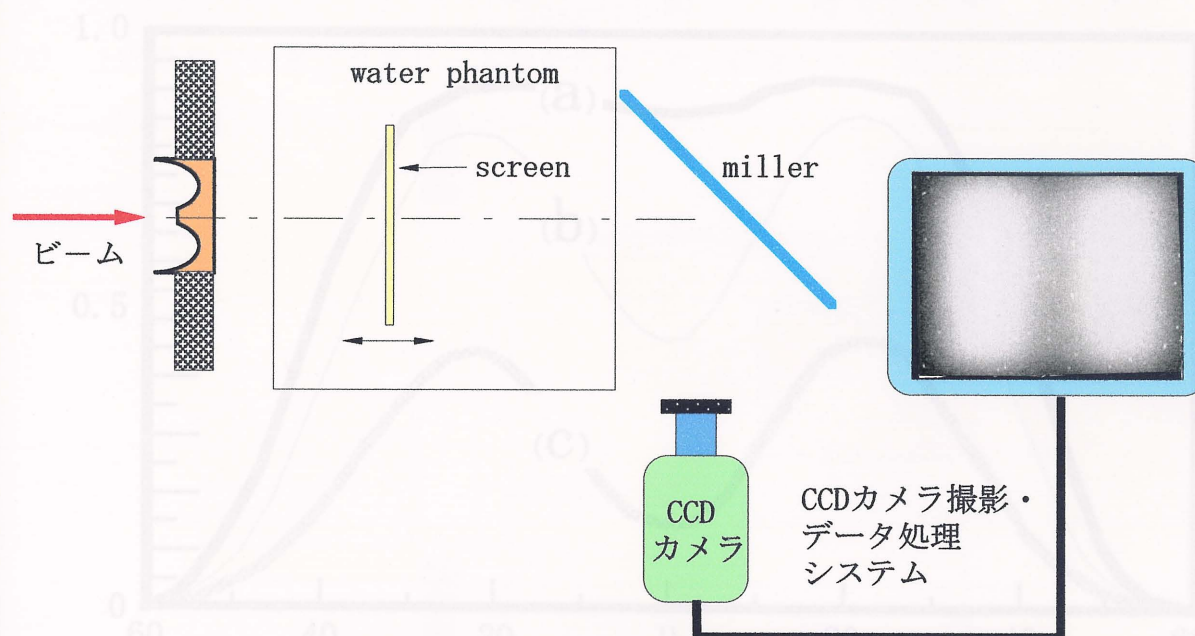


図-1 8 治療計画に基づき作成されたボラスがつくる線量分布の確認

水槽内を微小線量計(半導体検出器や電離箱)を走査して分布を求める。



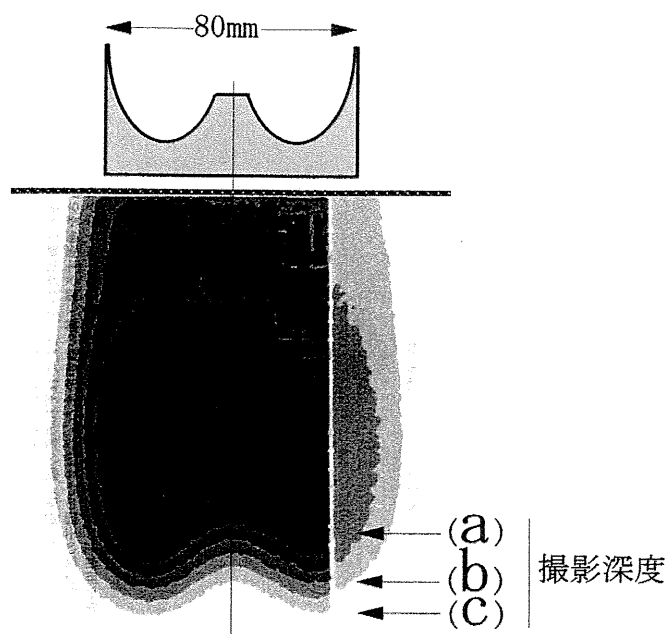
A. 深部線量分布測定システム構成図



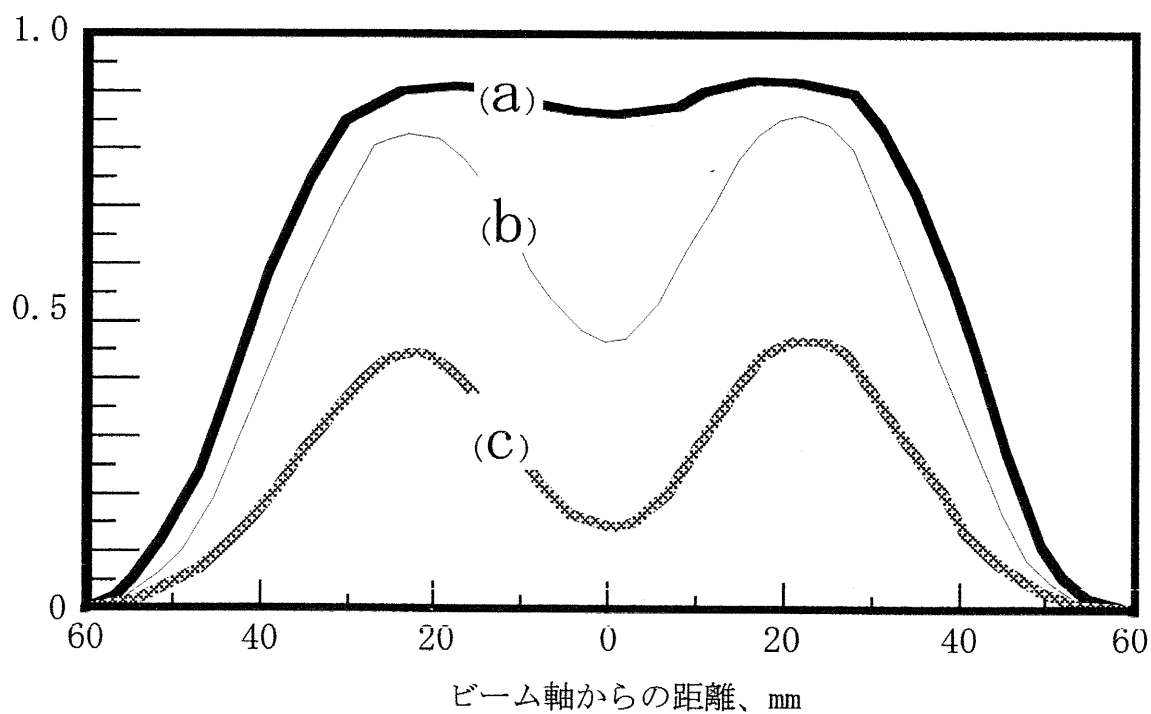
B. ビームに垂直な分布測定システム構成図

図-19 CCDカメラ分布測定システム

スクリーンの回転及び直線移動機能により簡便に深部線量分布及びビーム軸に垂直な面内の強度分布測定が可能。後者はビーム方向に対して45度傾けて配置された鏡からの反射像を撮影。

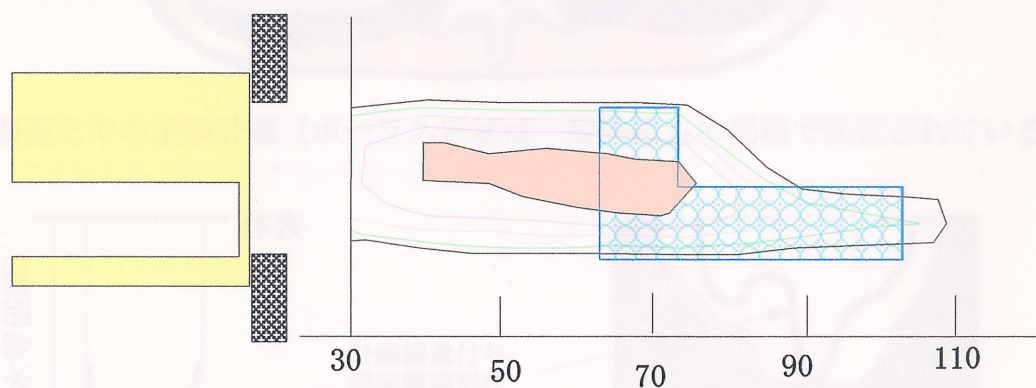
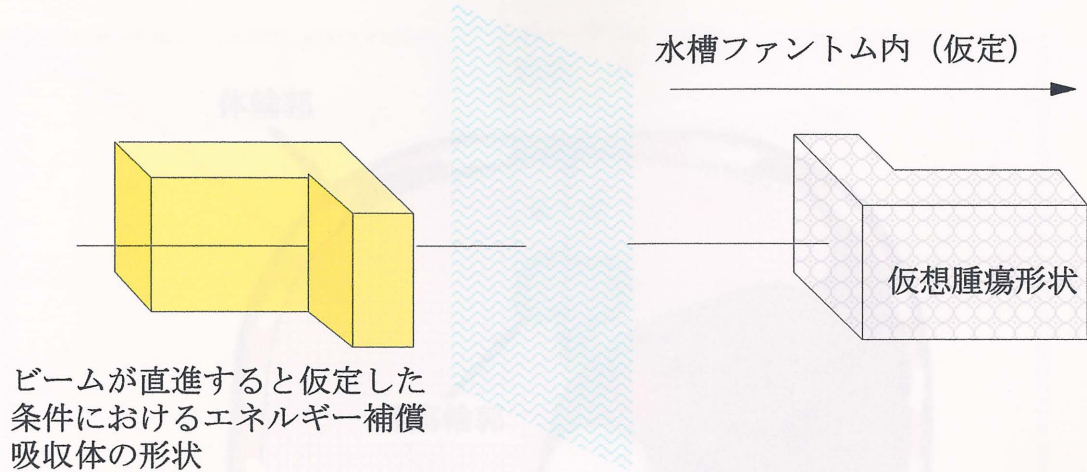


(A) ビーム軸を含むCCDカメラによる二次元深部線量分布

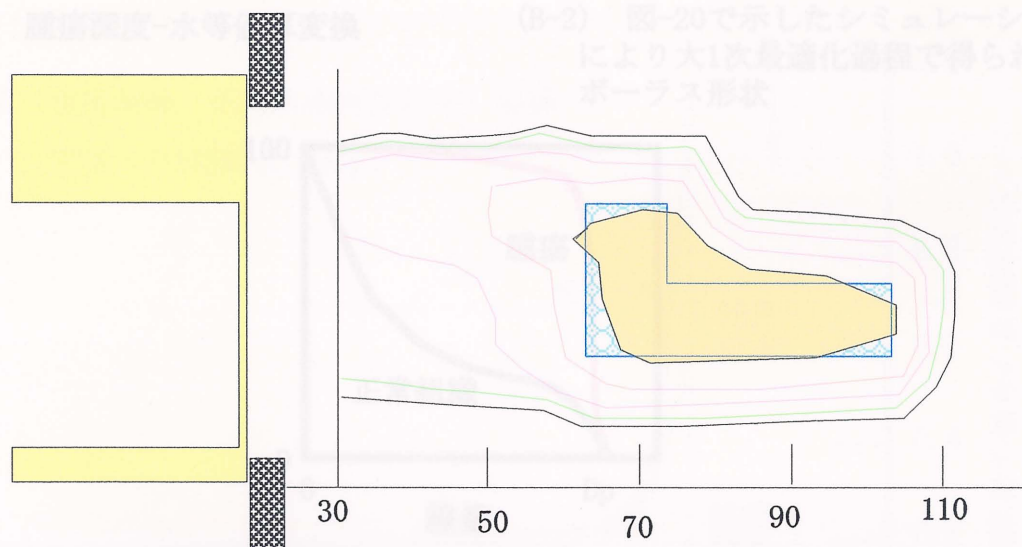


(B) (A)に示す3つの深度におけるビーム軸に垂直な線量分布

図-20 CCDカメラによる分布測定結果



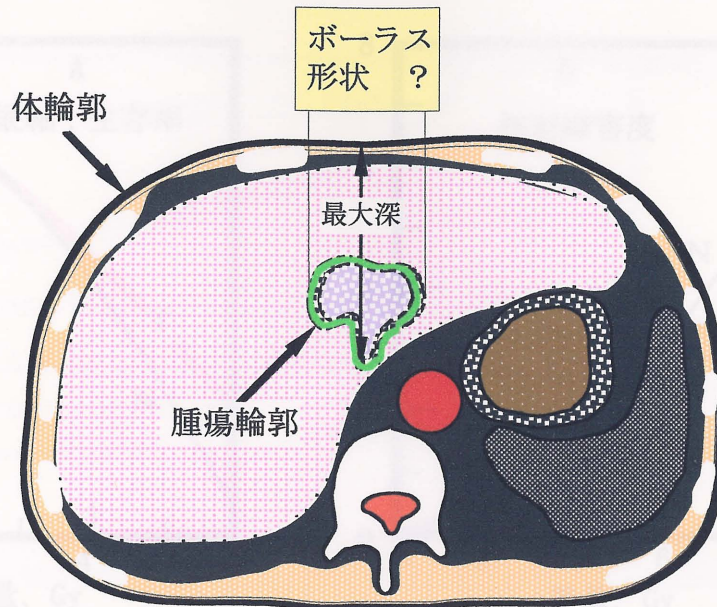
(A) 上記条件で計算されたビーム軸を含む二次元線量分布（実際には実測分布を使用）



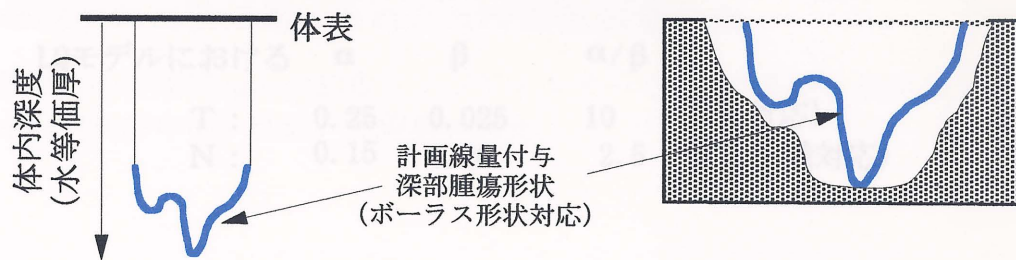
(B) (A)の結果に基づき、陽子線の散乱によるビームの広がり幅を考慮して変更（幅の単純拡大）された形状のボラスを使用した計算結果

図-21 ボーラス形状の最適化のためのシミュレーション法

(A)における分布は実際には実測した分布を重ね合わせ評価する。

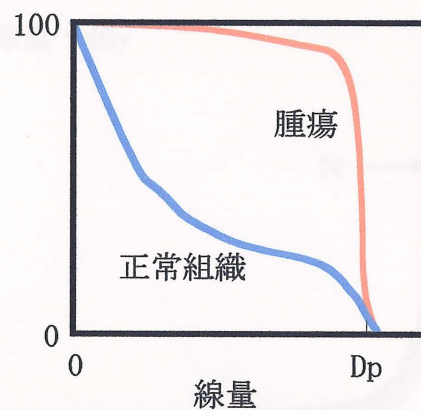


(A) CT-CRT画面上での治療計画（ボース形状は一般的にこの過程で決定されている）



(B-1) 腫瘍深度-水等価厚変換

(B-2) 図-20で示したシミュレーションにより大1次最適化過程で得られたボース形状



(B-3) (B-2)で得られたボース形状を用いて腫瘍及び正常組織の重要部分のDVHの算出を行いその結果に基づいて対話的に修正を行い最適形状を得る。

図-22 ボース形状の最適化のための対話的治療計画システム

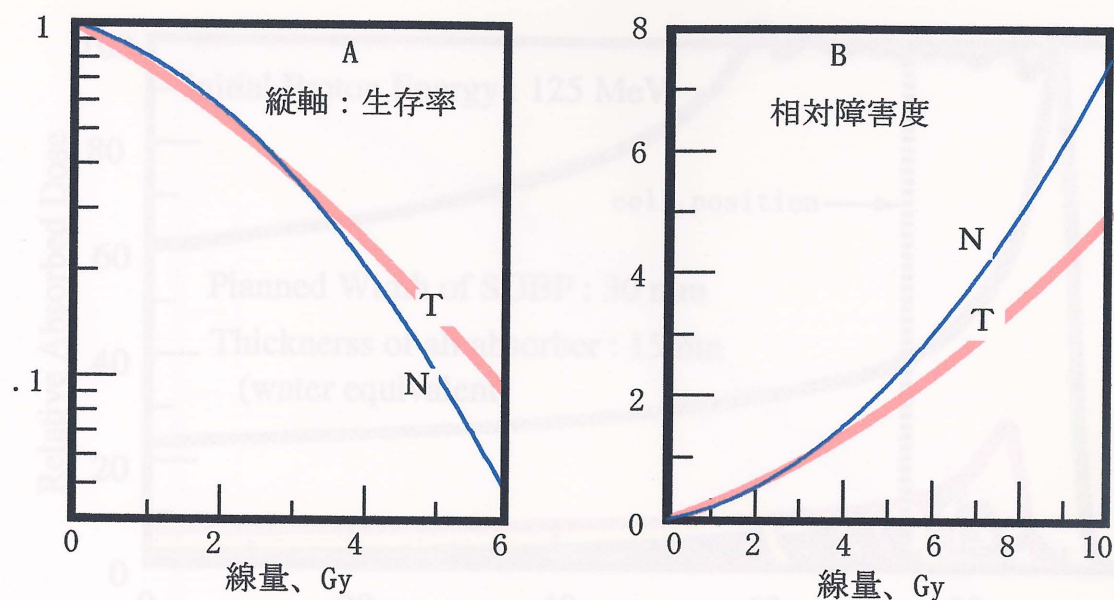


図-23 腫瘍(T)と正常組織(N)細胞の生存率曲線(図A)と分割照射効果における1回照射効果曲線(図B)

LQモデルにおける	α	β	α/β	
T :	0.25	0.025	10	(腫瘍対応)
N :	0.15	0.06	2.5	(正常組織対応)

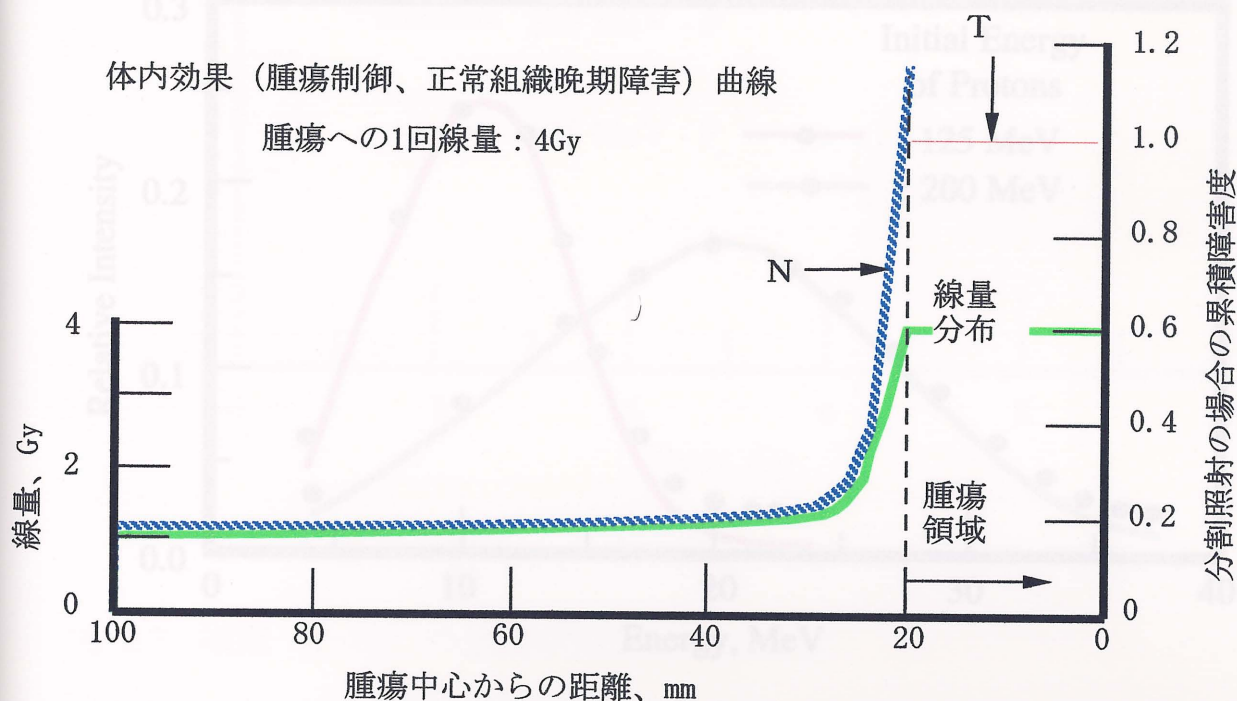


図-24 1回照射の線量分布と20回分割照射の累積障害腫瘍を仮定。

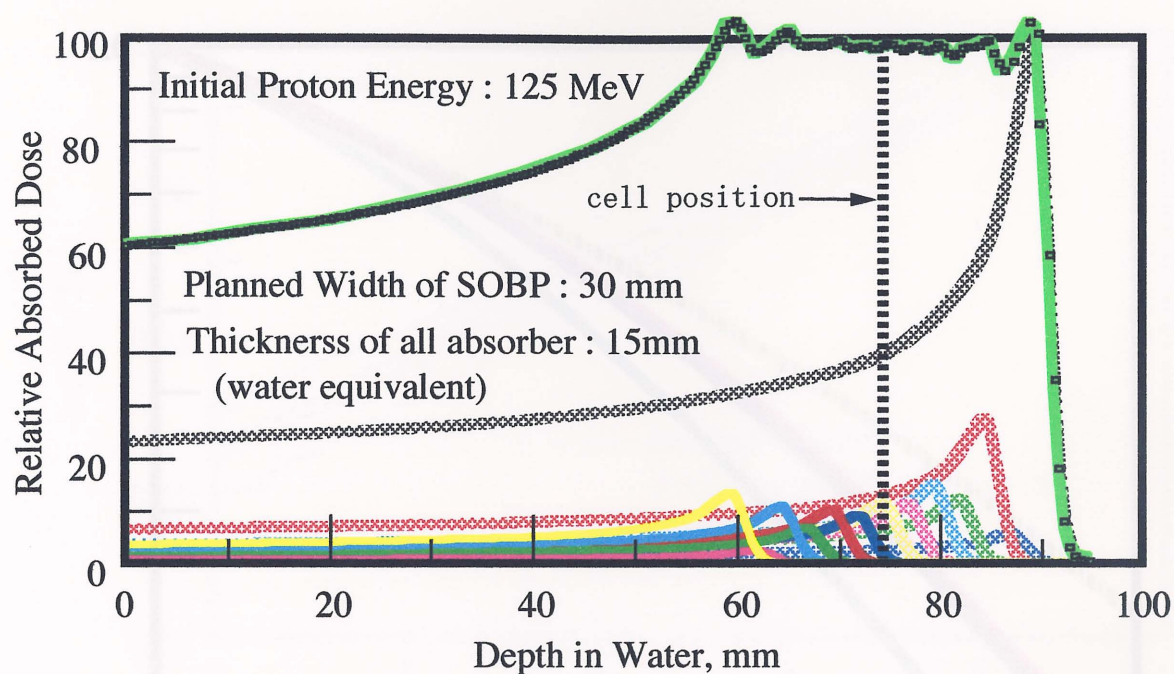


図-25 細胞照射実験に用いられたSOBP深部線量分布

各段が水等価厚15mmの13段リッジフィルターでSOBPを形成。細胞は水中深度75mm (SOBP中心) において照射された。

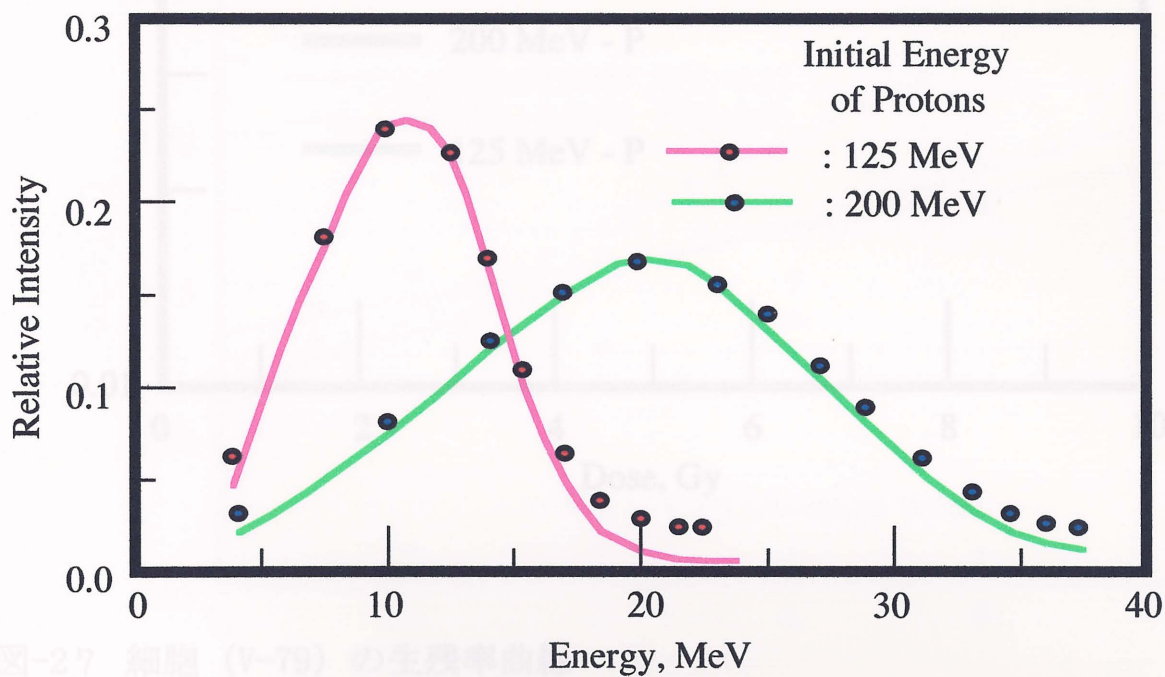


図-26 細胞照射深度における陽子線のエネルギー分布

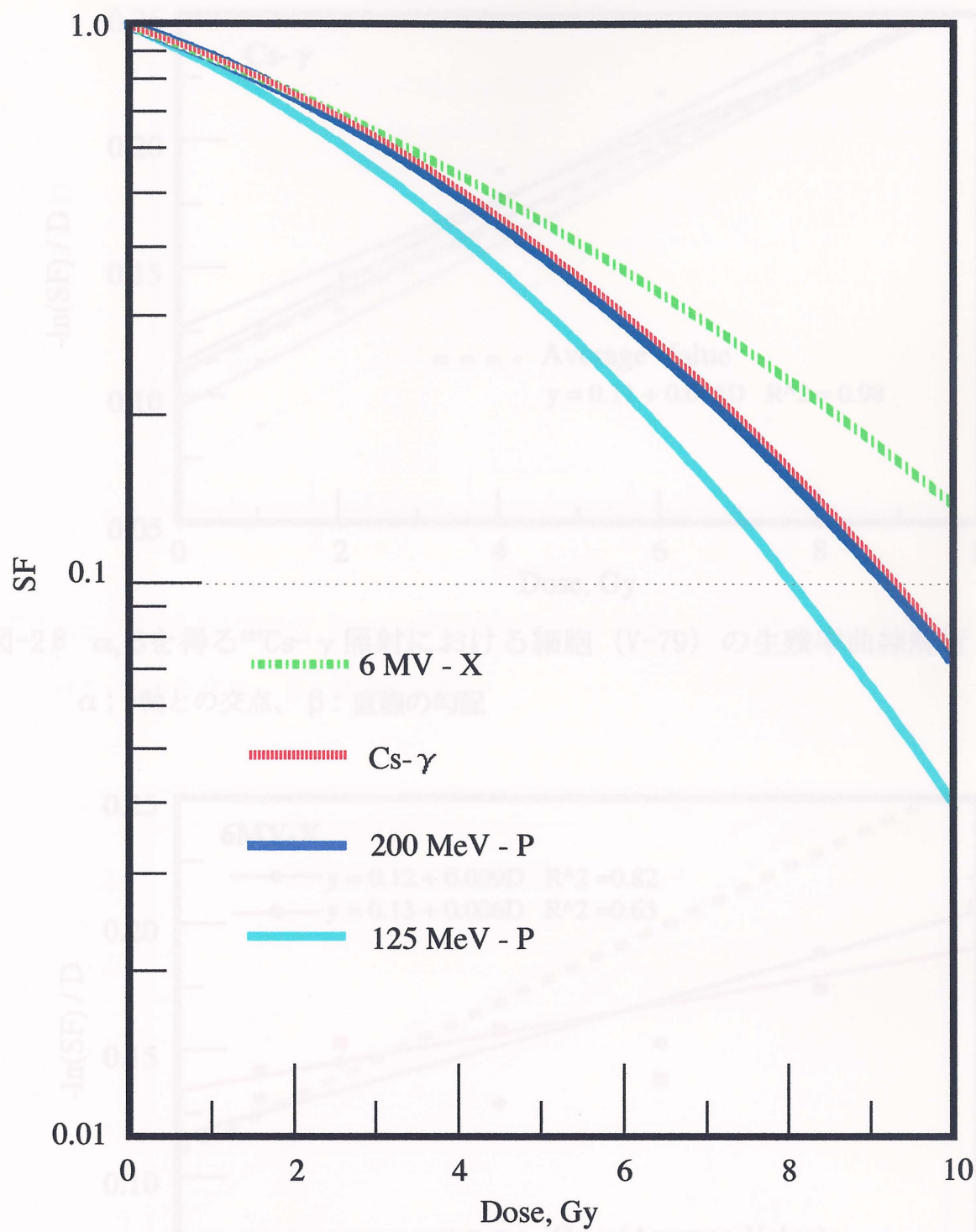


図-27 細胞 (V-79) の生残率曲線

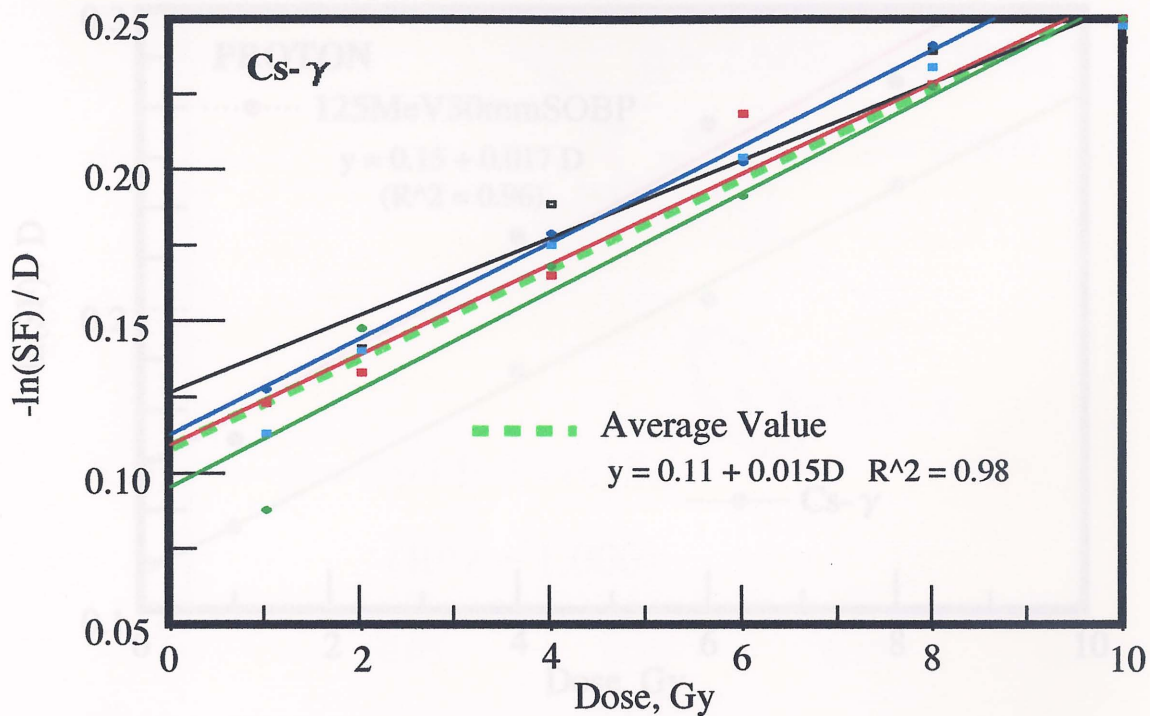


図-28 α, β を得る ^{137}Cs - γ 照射における細胞 (V-79) の生残率曲線解析

α : y軸との交点、 β : 直線の勾配

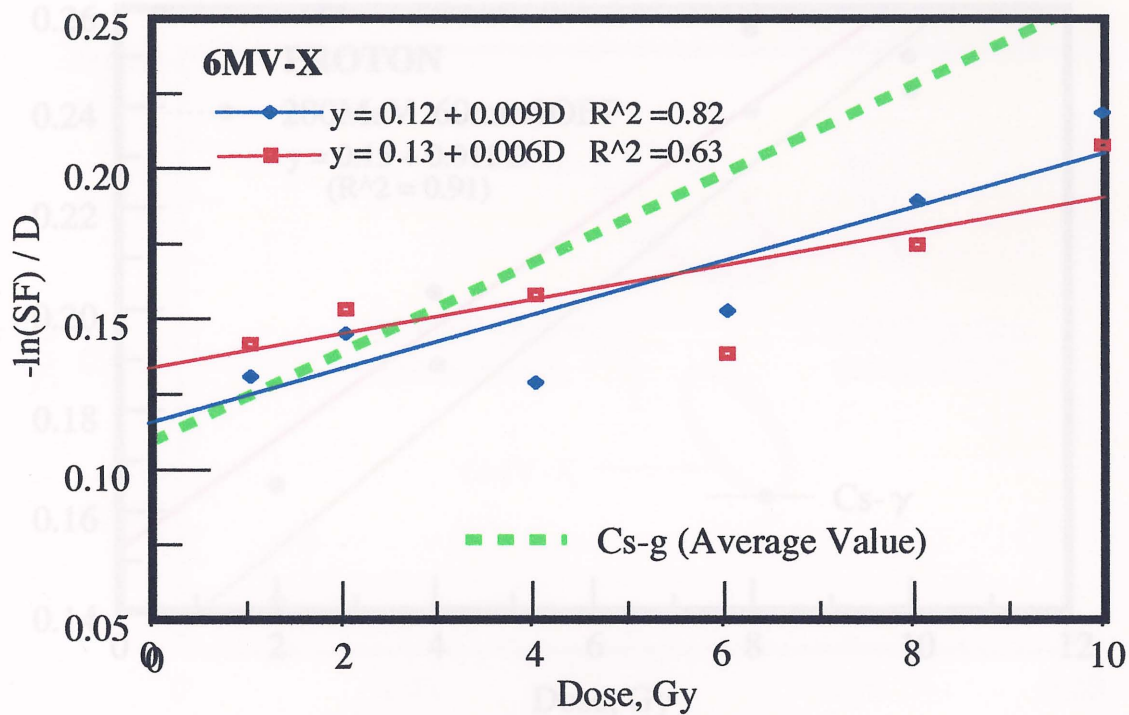


図-29 α, β を得る6MV-X照射における細胞 (V-79) の生残率曲線解析

α : y軸との交点、 β : 直線の勾配

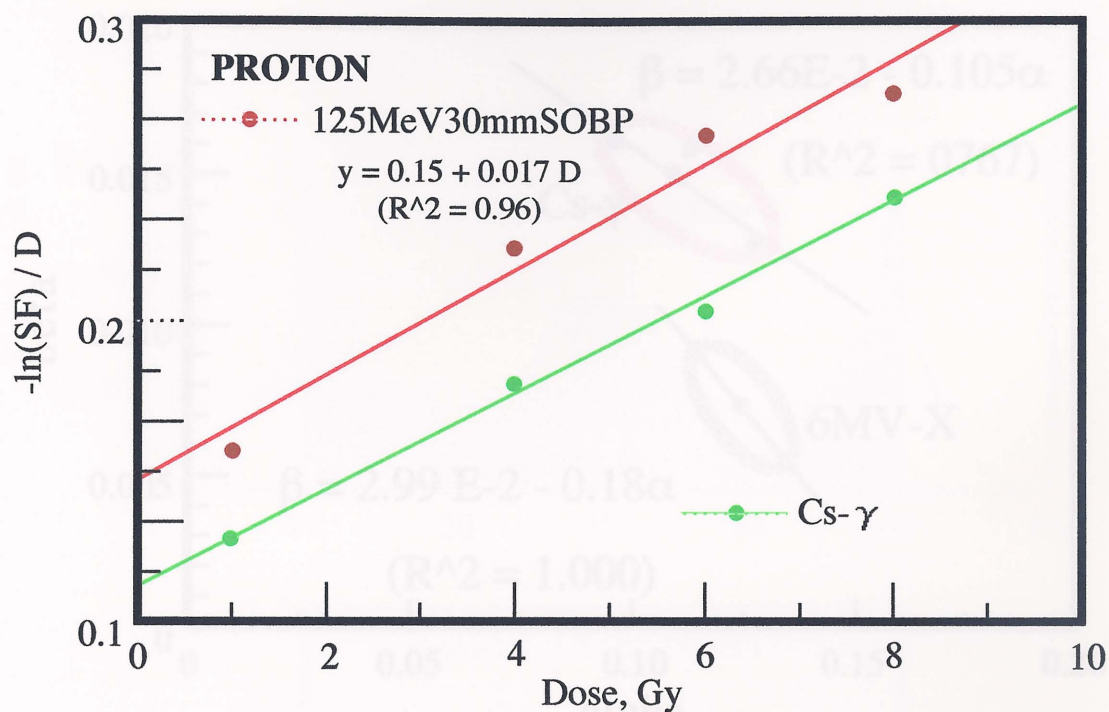


図-30 α, βを得る125MeV Proton照射における細胞 (V-79) の生残率曲線解析
 α: y軸との交点、β: 直線の勾配

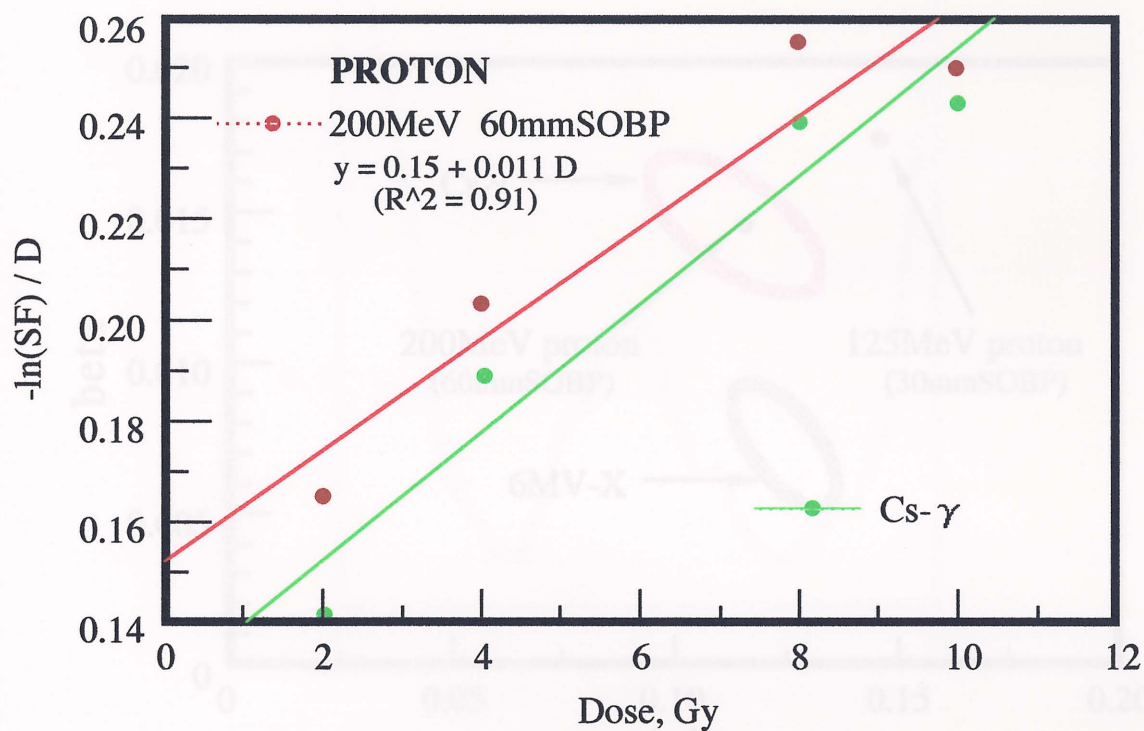


図-31 α, βを得る200MeV Proton照射における細胞 (V-79) の生残率曲線解析
 α: y軸との交点、β: 直線の勾配

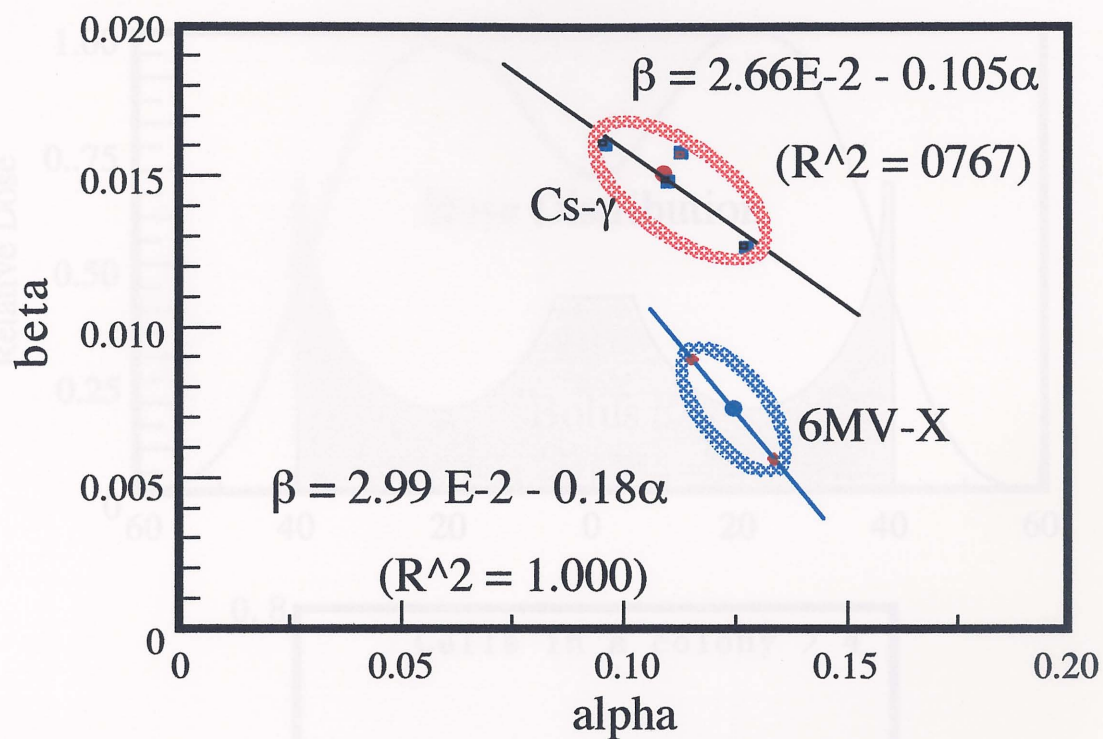


図-32 $^{137}\text{Cs}-\gamma$ と 6MV-X についての α と β の相関による放射線の効果評価

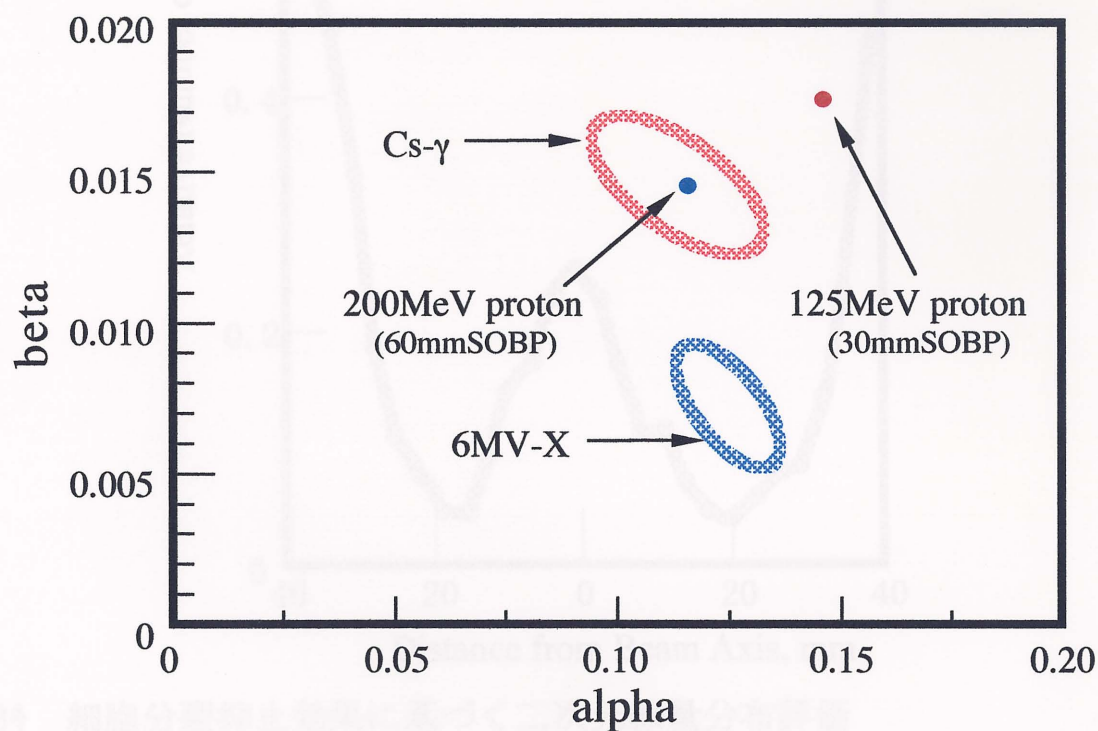


図-33 $^{137}\text{Cs}-\gamma$ と 6MV-X についての α と β の相関による放射線の効果評価

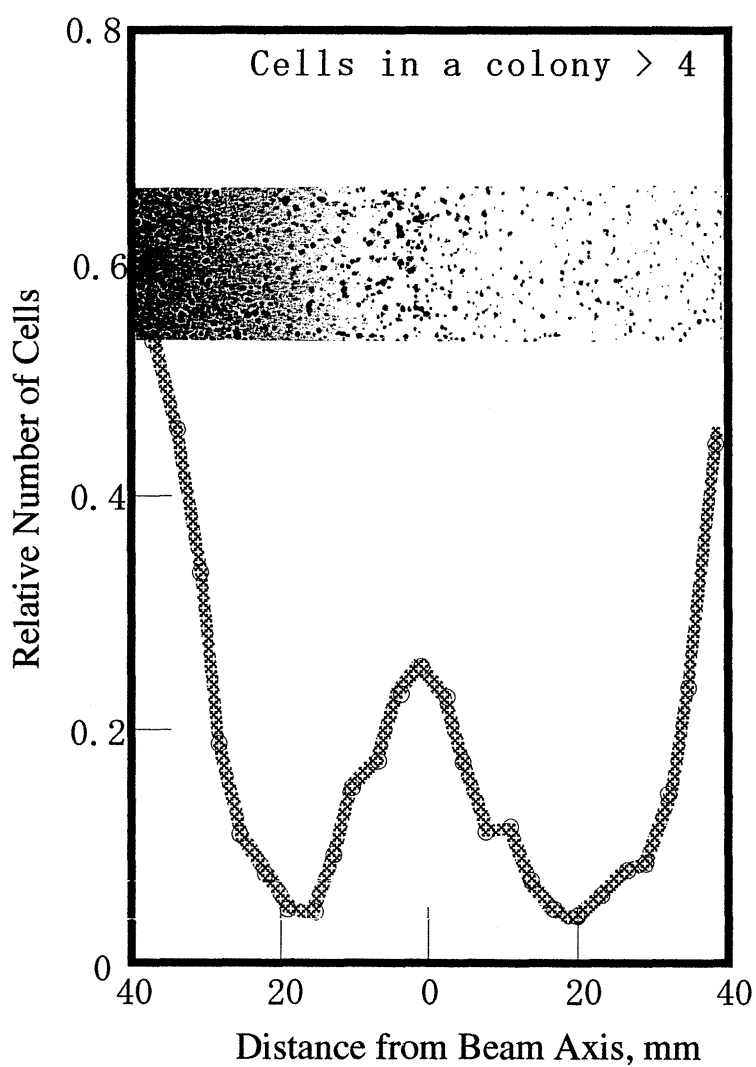
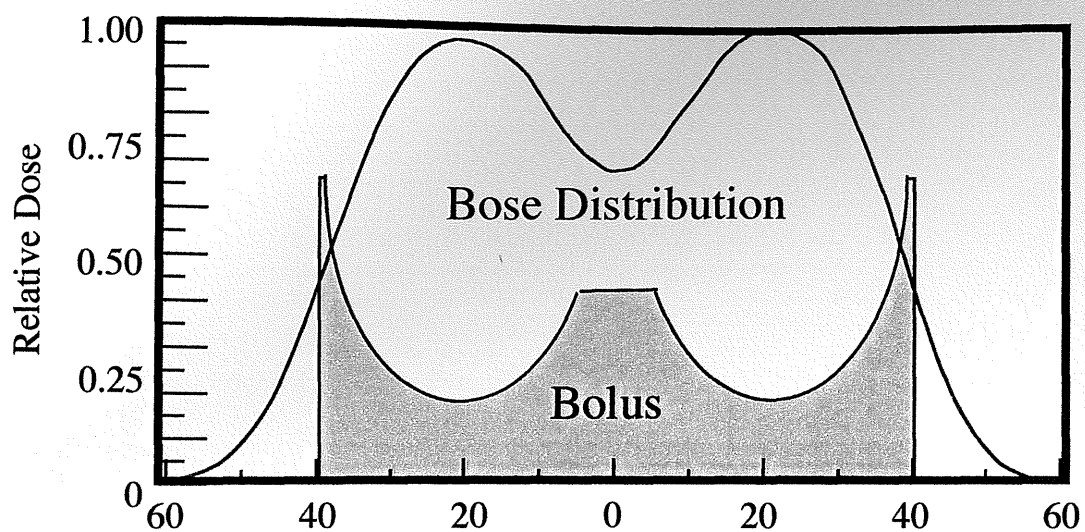


図-34 細胞分裂抑止効果に基づく二次元線量分布評価

照射後2日程度において2回分裂細胞数を計測。細胞はボトル内壁表面上に単層コンフルエントの状態で照射される。